

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

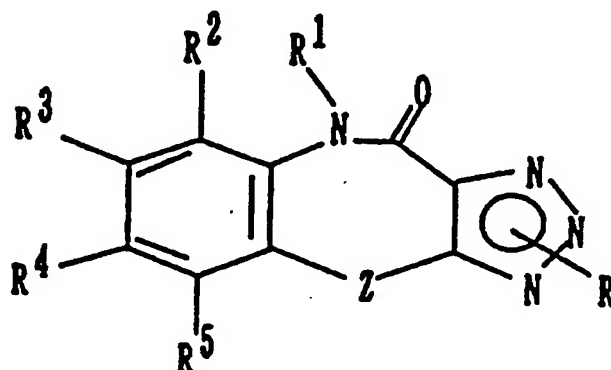
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 487/04, 513/04, 249/04, A61K 31/55		A1	(11) 国際公開番号 WO95/18130
		(43) 国際公開日	1995年7月6日(06.07.95)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/02282		市東恵子(SHITO, Keiko)[JP/JP] 土屋浩司(TSUCHIYA, Koji)[JP/JP] 田中淳子(TANAKA, Junko)[JP/JP] 岩崎崇子(TWASAKI, Takako)[JP/JP] 星子繁(HOSHIKO, Shigeru)[JP/JP] 鶴岡崇士(TSURUOKA, Takashi)[JP/JP] 〒222 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa, (JP)	
(22) 国際出願日 1994年12月28日(28.12.94)			
(30) 優先権データ 特願平5/337189 1993年12月28日(28.12.93) JP 特願平6/202349 1994年08月26日(26.08.94) JP		(74) 代理人 弁理士 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.) 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号 協和特許法律事務所 Tokyo, (JP)	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒104 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo, (JP)			
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 大塚晏央(OHTSUKA, Yasuo)[JP/JP] 穴倉孝(SHISHIKURA, Takashi)[JP/JP] 荻野裕子(OGINO, Hiroko)[JP/JP] 節原謙一(FUSHIHARA, Kenichi)[JP/JP] 川口真美(KAWAGUCHI, Mami)[JP/JP] 堤誠司(TSUTSUMI, Seiji)[JP/JP] 今井めぐみ(IMAI, Megumi)[JP/JP]		(81) 指定国 JP, US, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : TRICYCLIC BENZAZEPINE AND BENZOTHIAZEPINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 3環性ベンゾアゼピンおよびベンゾチアゼピン誘導体

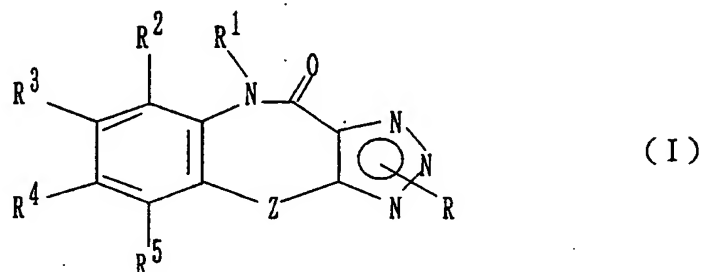


(57) Abstract

Tricyclic benzazepine and benzothiazepine derivatives represented by general formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof, wherein Z represents CO, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>- or -S(O)<sub>n</sub>; R represents hydrogen, alkyl, phenylalkyl or a triazole-protective group; and R<sup>1</sup> to R<sup>5</sup> represent each hydrogen, alkyl, alkenyl, alkoxy, amino, oxime or hydroxy. The compounds have an antiallergic activity and hence are useful for treating and preventing allergic diseases.

(57) 要約

下記的一般式 (I) で表わされる 3 環性ベンゾアゼピンならびにベンゾチアゼピン誘導体、および薬理的に許容されるそれらの塩が開示されている。



上記式中、Z は C O、 $-C R^6 R^7-$ 、または  $-S(O)_n$  を表し、R は水素原子、アルキル、フェニルアルキル、またはトリアゾールの保護基を表し、 $R^1 \sim R^5$  は水素原子、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アミノ、オキシム、または水酸基を表す。

この化合物は抗アレルギー作用を有し、アレルギー疾患の治療および予防に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
AT	オーストリア	ES	スペイン	LR	リベリア	SS	シエラレオネ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BB	バルバドス	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BE	ベルギー	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロベニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロバキア
BJ	ベナン	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SO	ソマリア
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	ML	マリ	ST	セント・ヘリナ
CA	カナダ	HN	ホンデュラス	MN	モンゴル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MW	モザンビーク	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MX	メキシコ	TM	トルクメニスタン
CI	コート・ジボワール	JP	日本	NE	ニジェール	TT	トリニダード・トバゴ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UG	ウガンダ
CZ	チェコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	US	米国
DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド	UZ	ウズベキスタン
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル	VN	ベトナム
		LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## 3 環性ベンゾアゼピンおよびベンゾチアゼピン誘導体

## 〔発明の背景〕

発明の分野

本発明は抗アレルギー作用を有する3環性ベンゾアゼピン化合物、ベンゾチアゼピン化合物その化合物の合成中間体、およびそれらの製造法に関する。

背景技術

免疫反応などの種々の刺激により引き起こされるアレルギー反応には、刺激後直ちに起こる即時型反応と数時間後より起こる遅発型反応（例えば、'Late Asthmatic Responses', P. M. O'byrne, J. Dolovich and F. E. Hargreave, Am. Rev. Respir. Dis., 1987; 136: 740 - 751、参照）との二つの反応があることが近年明らかにされている。そして特に後者の反応の制御が重要視されてきている。

臨床において、遅発型反応のアレルギー症状に充分有効な薬剤は少なく、即時型反応と遅発型反応の両方に優れた治療効果を示す薬剤の開発が期待されている。

従来より、アレルギーの即時型反応および遅発型反応を抑制する代表的薬物としてクロモグリク酸ナトリウムが知られているが、この薬物は経口投与では有効性が認

められず、臨床では吸入投与法にて使用されている。

しかしながら、吸入投与法では乳幼児、小児への適切な投与が困難であり、また吸入刺激に敏感な患者には連用しにくいなどの欠点を有している。

このような背景から、アレルギー反応の即時型反応と遅発型反応を共に抑制し、経口投与が可能な、有効性の優れた薬剤の開発が要望されてきた。

さらに近年、抗アレルギー剤および喘息治療薬についての多くの研究が進められている中で、7員環を含む3環性の化合物が報告されている。例えば、ジベンゾオキセピン誘導体（特開昭63-10784号、特開平5-78292号、ケミカル&ファーマシューティカル・ブレン誌39巻10号2724～2728頁、同2729～2733頁（1991年）など）、ジベンゾオキサゼピン誘導体（特開平3-184963号、特開平4-211071号、特開平5-65257号、ヨーロッパ特許EP5180720号など）およびジベンゾシクロヘプテン誘導体（国際特許WO/93-13068号など）などにそれらの開示がある。

また、ヘテロ環を含む化合物も抗アレルギー剤として報告されている。例えば、ジベンゾオキセピノピリジン誘導体（ヨーロッパ特許EP515158号など）、ベンゾシクロヘプタチオフェン誘導体（特開平3-294277号、特開平4-226916号など）、ベンゾシ



クロヘプタピリジン誘導体（特開平５－５９０４０号など）、トリアゾロベンゾオキセピン誘導体（ジャーナル・オブ・ケミカル・リサーチ（Ｓ）、４００～４０１頁（１９８４年）など）やチエノー（ピラゾロー、チアゾロー）ベンゾチアゼピン誘導体（ヨーロッパ特許５４７７０５号）などにそれらの開示がある。

これらの幾つかは中枢性あるいは循環器系の副作用を有し、鎮静や抗うつ、抗不安などの中枢性作用または血圧降下や抗血栓作用などの循環器系作用からの抗アレルギー作用との解離が課題とされている。これらの類似の構造の化合物のうち、塩酸シプロヘプタジンなどが抗アレルギー剤としては、わずかに上市されている程度である。

そのほかの類似化合物では、ＨＩＶ－１逆転写酵素阻害剤としてピリドベンゾオキサゼピン誘導体（特開平４－１７８３９０号など）が、また、抗うつ薬としてトリアゾロベンゾオキサゼピン誘導体（ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー２２巻、１６９３～１７０１頁（１９８５年）など）および抗精神病薬としてトリアゾロベンゾジアゼピン誘導体（ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー３２巻、１０号、２３７５～２３８１頁（１９８９年））などが報告されている。

しかしながら、トリアゾール環を含む３環性ベンゾアゼピン化合物についての報告を本発明者らは知らない。

## 〔 発 明 の 概 要 〕

本発明者らは、今般、ある種の３環性ベンゾアゼピンおよびベンゾチアゼピン化合物が優れた抗アレルギー作用を有することを見出し、本発明を完成した。

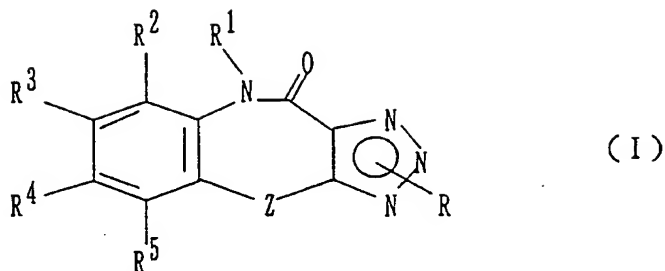
さらに、本発明者らは、一般式（II）、一般式（III）および一般式（IV）で示される化合物が抗アレルギー作用を有する一般式（I）で表わされる化合物の合成中間体として有用であることを見出し、本発明を完成した。

したがって、本発明は新しいタイプの抗アレルギー作用を有し、経口投与が可能な、新規な３環性ベンゾアゼピンおよびベンゾチアゼピン化合物を提供することを目的としている。

また、本発明は、アレルギー疾患の治療および／または予防用医薬組成物を提供することを目的としている。

さらにまた、本発明は、抗アレルギー作用を有する上記化合物を合成するために重要な中間体化合物を提供することを目的としている。

本発明による３環性ベンゾアゼピンおよびベンゾチアゼピン化合物は、下記の一般式（I）で表わされる化合物および医学上許容されるそれらの塩である。



[ 上記式中、

— Z — は

カルボニル基；

基 — C R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> —

(ここで、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は同一または異なっているもよく、

水素原子、

水酸基、

C<sub>1-12</sub>アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、または C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換されていてもよい)、または

C<sub>1-12</sub>アルコキシ基

(このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、または C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換されていてもよい)

を表わす)；

基 — ( C = N — O R<sup>8</sup> ) —

(ここで、R<sup>8</sup> は、

水素原子、または

$C_{1-12}$  アルキル基

(このアルキル基は  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されていてもよい)

を表わす) ; または

基 - S (O)  $n$  -

(ここで、 $n$  は 0 ~ 2 の整数を表す)

を表わす。

- R は

水素原子 ;

$C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、

$C_{3-7}$  シクロアルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい) ;

フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(このフェニルアルキル基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい) ; または、

トリアゾール基の保護基

を表わす。

- R<sup>1</sup> は

水素原子 ;

水酸基 ;

$C_{1-12}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、または  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されていてもよい) ; または

フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(このフェニルアルキル基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されてもよい)

を表わす。

$-R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、同一または異なっているてもよく、以下の (a) ~ (v) のいずれかを表す。

- (a) 水素原子 ;
- (b) ハロゲン原子 ;
- (c) 保護されていてもよい水酸基 ;
- (d) シアノ基 ;
- (e) ニトロ基 ;
- (f) チオール基 ;
- (g) ホルミル基 ;
- (h)  $C_{1-12}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、または  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されていてもよい) ;

## ( i ) フェニル基

(このフェニル基は  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい) ;

( j ) フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(このフェニルアルキル基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、スルホニル基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されてもよい) ;

( k )  $C_{2-12}$  アルケニル基

(このアルケニル基は炭素-炭素二重結合を一個以上含んでなり、また

( 1 ) ハロゲン原子、

( 2 ) シアノ基、

( 3 )  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、

( 4 ) フェニル基、

( 5 ) 基 -  $CO R^9$

(ここで、 $R^9$  は、

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基、または

フェニル基

(このフェニル基はハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)

を表す)

(6) 基 - COOR<sup>10</sup>

(ここで、R<sup>10</sup>は、水素原子、またはC<sub>1-6</sub>アルキル基を表す)、

(7) 基 - CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>

(ここで、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は同一または異なっているいてもよく、

(イ) 水素原子、

(ロ) C<sub>1-6</sub>アルキル基

(このアルキル基は、

水酸基、

C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、または  
アミノ基

(このアミノ基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されているいてもよい)、

フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub>アルキル基(このアルキル基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されているいてもよい窒素原子を一個または二個含んでなる飽和5-7員複素環で置換されているいてもよい)、

C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、またはカルボキシ基で置換されていてもよい)、または酸素原子、窒素原子、硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の 5 - 7 員複素環 (この複素環は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、フェニル C<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)

で置換されていてもよい)、または

(ハ) フェニル基であってもよく、あるいは

(ニ) R<sup>11</sup>とR<sup>12</sup>とが結合している窒素原子と一緒に形成する、酸素原子、窒素原子、硫黄原子を更に一個以上含んでいてもよい、飽和または不飽和の 5 - 7 員複素環 (この複素環は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、フェニル C<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)

で置換されていてもよい) ;



(1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基

(このアルコキシ基は、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) シアノ基、
- (4)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、
- (5) エポキシ基、
- (6) フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、

- (7)  $C_{1-4}$  アルコキシ基、
- (8) フェノキシ基

(このフェノキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい)

- (9) アミノ基

(このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい)

- (10) 基 -  $CO R^{13}$

(ここで、 $R^{13}$  は、

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基、

フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、  
または

フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(この基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい)

を表す)

(11) 基 -  $COOR^{14}$

(ここで、 $R^{14}$  は水素原子、または  $C_{1-6}$  アルキル基を表わす)、

(12) 基 -  $CONR^{15}R^{16}$

(ここで、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は同一または異なっているよく、

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはアミノ基(このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシ

ル基、スルホニル基で置換されていてもよい)、または

フェニル基

を表す)、または

(13) 酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員複素環(この複素環は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)

で置換されていてもよい) ;

(m) フェノキシ基

(このフェノキシ基は、水酸基、C<sub>1-4</sub>アルキル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、またはカルボキシ基で置換されていてもよい) ;

(n) C<sub>2-12</sub>アルケニルオキシ基

(このアルケニルオキシ基は、C<sub>1-4</sub>アルキル基、またはフェニル基で置換されていてもよい) ;

(o) C<sub>1-12</sub>アルキルチオ基

(このアルキルチオ基は、水酸基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-4</sub>アルケニル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、またはベンジル基で置換されていてもよい) ;

( p ) 基 - C = N - O R <sup>26</sup>

( ここで、 R <sup>26</sup> は、

水素原子、

C <sub>1-6</sub> アルキル基、

フェニル C <sub>1-4</sub> アルキル基、または

フェニル基

を表す) ;

( q ) 基 - ( C H <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> O R <sup>17</sup>

( ここで、

m は 1 ~ 4 の整数を表わし、

R <sup>17</sup> は

水素原子、

C <sub>1-6</sub> アルキル基

( このアルキル基はハロゲン原子、水酸基、

C <sub>3-7</sub> シクロアルキル基で置換されていてもよい)、

フェニル C <sub>1-4</sub> アルキル基

( このフェニルアルキル基のベンゼン環上の  
一以上の水素原子は、水酸基、C <sub>1-4</sub> アルキ  
ル基、または C <sub>1-4</sub> アルコキシ基で置換され  
てもよい)、

フェニル基、または、

C <sub>1-4</sub> アシル基

を表わす) ;

( r ) 基 - ( C H <sub>2</sub> )<sub>k</sub> - C O R <sup>18</sup>

( ここで、

k は 0 ～ 4 の 整 数 を 表 わ し、

R <sup>18</sup> は、

水 素 原 子、

C <sub>1-12</sub> ア ル キ ル 基

( この ア ル キ ル 基 は、水 酸 基、C <sub>3-7</sub> シ ク ロ  
ア ル キ ル 基、C <sub>1-4</sub> ア ル コ キ シ 基 で 置 換 さ れ  
て い て も よ い )、ま た は

フ ェ ニ ル 基

( この フ ェ ニ ル 基 は、ハ ロ ゲ ン 原 子、水 酸 基、  
ニ ト ロ 基、C <sub>1-4</sub> ア ル キ ル 基、C <sub>1-4</sub> ア ル コ  
キ シ 基 で 置 換 さ れ て も よ い )

を 表 す ) ;

( s ) 基 - ( C H <sub>2</sub> )<sub>j</sub> - C O O R <sup>19</sup>

( ここで、

j は 0 ～ 4 の 整 数 を 表 わ し、

R <sup>19</sup> は、

水 素 原 子、

C <sub>1-12</sub> ア ル キ ル 基

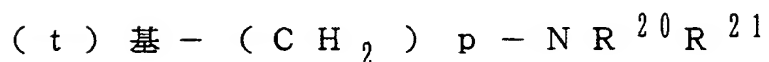
( この ア ル キ ル 基 は、ハ ロ ゲ ン 原 子、水 酸  
基、C <sub>1-4</sub> ア ル コ キ シ 基 で 置 換 さ れ て い て  
も よ い )、

ベ ン ジ ル 基

(このベンジル基のベンゼン環上の水素原子は、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{2-4}$  アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、または

カルボキシ基の保護基

を表す) ;



(ここで、

$p$  は 0 ~ 4 の整数を表わし、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は同一または異なってもよく、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、水酸基、アミノ基(このアミノ基は  $C_{1-4}$  アルキル基、アミル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、

(3) フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(この基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、ま

たはカルボキシル基で置換されていてもよい)、

(4) 基 - C O R <sup>27</sup>

(ここで、R <sup>27</sup> は、

水素原子、

C <sub>1-4</sub> アルキル基

(このアルキル基は、水酸基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい)、または

C <sub>3-7</sub> シクロアルキル基

(このシクロアルキル基は、水酸基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい)、

を表す)、または

(5) 基 - S O <sub>2</sub> R <sup>28</sup>

(ここで、R <sup>28</sup> は、

C <sub>1-4</sub> アルキル基、

フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、C <sub>1-4</sub> アルキル基、C <sub>1-4</sub> アルコキシ基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい)、または

アミノ基

(このアミノ基は、C <sub>1-4</sub> アルキル基、

アシル基、またはスルホニル基で置換  
 されているもよい)

を表す)

を表すか、もしくは

(6)  $R^{20}$ と $R^{21}$ とがそれが結合している窒素  
 原子と一緒に形成する飽和または不飽和  
 の5～7員複素(この複素環は、酸素原子、窒  
 素原子、硫黄原子をさらに1個以上含んでい  
 もよく、また $C_{1-4}$ アルキル基、カルボニル基  
 で置換されているもよく、また他の環と縮合し  
 た二環性であってもよい)

を表す) ;

(u) 基 -  $(CH_2)_q - CONR^{22}R^{23}$

(ここで、

$q$  は0～4の整数を表わし、

$R^{22}$ および $R^{23}$ は同一または異なっているもよく、  
 水素原子、

$C_{1-6}$ アルキル基

(このアルキル基は、 $C_{3-7}$ シクロアルキ  
 ル基で置換されているもよい)、

$C_{3-7}$ シクロアルキル基、

フェニル基

(このフェニル基は、水酸基、 $C_{1-4}$ アル  
 キル基、 $C_{1-4}$ アルコキシ基で置換されて



いてもよい)、

スルホニル基を表わすか、または、

$R^{22}$ と $R^{23}$ とは、それが結合している窒素原子と一緒に形成する飽和または不飽和の5～7員複素環(この複素環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子をさらに1個以上含んでいてもよく、また $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい)

を表す) ;

(v) 基 -  $NR^{29}R^{30}$

(ここで、 $R^{29}$ および $R^{30}$ は同一または異なっているいてもよく、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-6}$ アルキル基

(このアルキル基は、

ハロゲン原子、

水酸基、

$C_{1-4}$ アルコキシ基、

アミノ基

(このアミノ基は、 $C_{1-4}$ アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(3) フェニル $C_{1-4}$ アルキル基

(この基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、

(4) 基 -  $CO R^{31}$

(ここで、 $R^{31}$ は、

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)、または

フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)

を表す)

(5) 基 -  $COOR^{32}$

(ここで、 $R^{32}$ は、

$C_{1-6}$  アルキル基、または

フェニル基

(このフェニル基はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  ア

ルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい)

を表す)、

(6) 基  $-CONR^{34}R^{35}$

(ここで、 $R^{34}$ および $R^{35}$ は同一または異なっているとしてもよく、

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、またはアミノ基(このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい)で置換されていてもよい)、または

フェニル基

を表す)、または

(7) 基  $SO_2R^{36}$

(ここで、 $R^{36}$ は、 $C_{1-6}$  アルキル基、フェニル基(このフェニル基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい)、または $\alpha$ -または $\beta$ -ナフチル基を表す)

を表す) ]

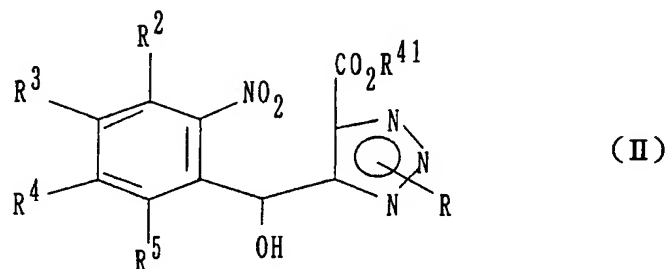
また、本発明によるアレルギー疾患の治療と予防のための医薬組成物は、前記一般式(I)で表わされる化合

物または薬理学的に許容されるそれらの塩を有効成分として含有してなるもの、である。

前記一般式 (I) で表わされる化合物は、アレルギー反応の即時型反応のみならず、遅発型反応をも抑制する。また、これらの化合物は経口投与で作用が発現し、その作用が持続し、従来の抗アレルギー剤の作用に比べて優れたものである。

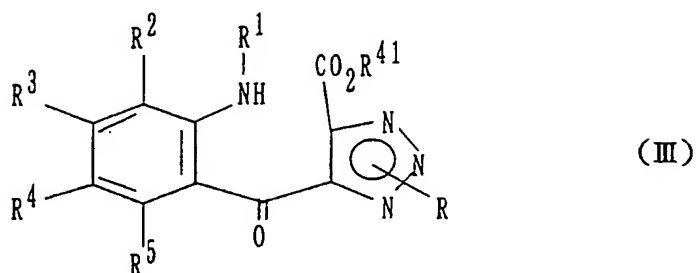
さらに、本発明による化合物は、下記の一般式 (II)、(III)、(IV)、および (V) で表わされる化合物またはそれらの塩である。

すなわち、本発明による一般式 (II) で表わされる化合物は下記の式で表されるものおよびそれらの塩である。



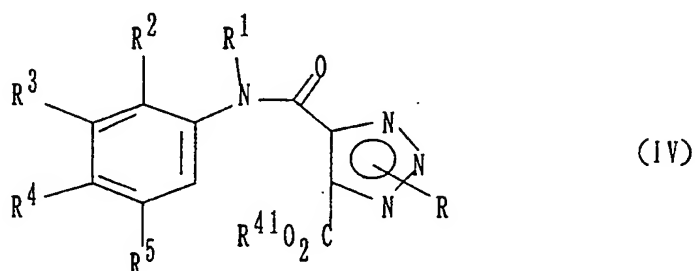
(上記式中、 $R$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  は先に一般式 (I) について定義したものと同一意味を表わし、また  $R^{41}$  は、水素原子、置換されていてもよい  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、またはカルボキシ基の保護基を表わす)

また、本発明による一般式 (III) で表わされる化合物は下記の式で表されるものおよびそれらの塩である。



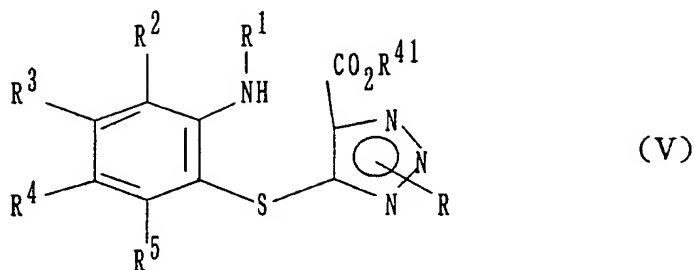
(上記式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は先に一般式 (I) で定義したものと同一意味を表わし、また、 $R^{41}$  は先に一般式 (II) で定義したものと同一意味を表わす)

さらに、本発明による一般式 (IV) で表わされる化合物は下記の式で表されるものおよびそれらの塩である。



(上記式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は先に一般式 (I) で定義したものと同一意味を表わし、また、 $R^{41}$  は先に一般式 (II) で定義したものと同一意味を表わす)

さらにまた、本発明による一般式 (V) で表わされる化合物は下記の式で表されるものおよびそれらの塩である。



(上記式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は先に一般式 (I) で定義したものと同一意味を表わし、また、 $R^{41}$  は先に一般式 (II) で定義したものと同一意味を表わす)

これらの化合物は、前記一般式 (I) で表わされる化合物を合成合成中間体として有用である。

#### [ 発明の 具 体 的 説 明 ]

##### 一般式 (I) の 化 合 物

本明細書において、「 $C_{1-12}$ アルキル基」、「 $C_{1-6}$ アルキル基」、「 $C_{1-4}$ アルキル基」、「 $C_{2-12}$ のアルケニル基」、「 $C_{1-12}$ のアルコキシ基」、「 $C_{1-4}$ のアルコキシ基」、「 $C_{2-12}$ のアルケニルオキシ基」、および「 $C_{1-12}$ アルキルチオ基」の一部としての「アルキル基」は、直鎖状または分岐鎖状のいずれであってもよい。

また、本明細書においてハロゲン原子とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を表す。

一般式 (I) において R が表わす、C<sub>1-6</sub> アルキル基は好ましくは C<sub>1-4</sub> アルキル基である。このアルキル基の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基、または C<sub>1-4</sub> アルコキシ基で置換されていてもよい。R の好ましい例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、1-メチル-n-ペンチル、3-メチル-n-ペンチル、4-メチル-n-ペンチル、n-ヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル、1-メトキシ-n-プロピル、2-メトキシ-n-ペンチル、n-ブトキシメチル、2, 4-ジメトキシ-n-ブチル、2, 4-ジメトキシ-n-ペンチル、2, 4-ジメトキシ-3-メチル-n-ペンチル、2, 4-ジメトキシブチル、2, 4-ジメトキシ-n-ペンチル、2, 4-ジメトキシ-3-メチル-n-ペンチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシ-n-プロピル、2-ヒドロキシ-n-プロピル、3-ヒドロキシプロピル、1, 3-ジヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、

3-ヒドロキシ-n-ブチル、4-ヒドロキシブチル、  
2, 3-ジヒドロキシ-n-ブチル、2, 4-ジヒドロ  
キシブチル、2, 4-ジヒドロキシ-n-ペンチル、2,  
4-ジヒドロキシ-3-メチル-n-ペンチル基、など  
が挙げられる。

また、このRはフェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基を表してい  
てもよい。この基のベンゼン環上の一以上の水素原子は、  
ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、カルボキシル基、  
C<sub>1-4</sub>アルキル基、またはC<sub>1-4</sub>アルコキシ基で置換さ  
れていてもよい。その好ましい例としては、ベンゼン環  
の4位に置換したC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-4</sub>アルキル  
基、水酸基、カルボキシル基、ハロゲン原子、2位に置  
換したC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ニトロ基などが挙げられる。  
さらにRの好ましい具体例としては、ベンジル、4-メ  
チルベンジル、4-クロロベンジル、4-ヒドロキシベ  
ンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、  
4-カルボキシベンジルなどのベンジル基ならびにフェ  
ネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル基  
などが挙げられる。

さらに、このRはトリアゾール基の保護基を表してい  
てもよい。この保護基の例としては、例えば、ベンジル、  
ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メトキシ  
ベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル、3, 4, 5-  
トリメトキシベンジル、トリメチルシリル、t e r t -



ブチルジメチルシリル基、などが挙げられる。

一般式 (I) において  $R^1$  が表す「 $C_{1-12}$ アルキル基」は好ましくは  $C_{1-6}$  アルキル基であり、より好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基である。このアルキル基の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されていてもよい。 $R^1$  の好ましい例としては、前記した  $R$  についての「 $C_{1-6}$  アルキル基」の例に加えて、1-メチル- $n$ -ヘキシル、5-メチル- $n$ -ヘキシル、 $n$ -ヘプチル、1-メチルヘプチル、 $n$ -オクチル、 $n$ -ノニル、 $n$ -デシル、 $n$ -ウンデシル、 $n$ -ドデシルなどの長鎖のアルキル基、などが挙げられる。

また、 $R^1$  はフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基を表していてもよい。またこの基のベンゼン環上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。

一般式 (I) において、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は独立して前記の (a) ~ (v) のいずれかのを表す。

(c) の水酸基の保護基の例としては、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、ベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、3-オキシブチリル、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メトキシベンジル、3、4-ジメトキシベンジル、メトキシメチル、メトキシエトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメ

チルシリル、トリフェニルシリル、2-テトラヒドロピラニル、トリメチルシリルエトキシメトキシ基などが挙げられる。

(h) の  $C_{1-12}$  アルキル基の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、またはアミノ基で置換されていてもよい。ここで、このアミノ基は  $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい。このアシル基は、好ましくは  $C_{1-6}$  アルキルカルボニル基（より好ましくは  $C_{1-4}$  アルキルカルボニル基）、またはベンゾイル基、 $\alpha$ -ナフトイル基、 $\beta$ -ナフトイル基などの芳香族アシル基などが挙げられる（なお、本明細書において「アシル基」の好ましい例としては、特に断らない限り前記したものが挙げられる）。

この基 (h) の好ましい例としては、前記の「 $C_{1-6}$  アルキル基」の例に加えて、1-メチル-n-ヘキシル、5-メチル-n-ヘキシル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、n-ドデシルなどの長鎖のアルキル基、などが挙げられる。

また、(i) のフェニル基は、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい。その好ましい例としては、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジ

メチルフェニル基、などが例として挙げられる。

(j) のフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、カルボキシ基、スルホニル基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。その好ましい例としては、ベンゼン環の4位に置換した  $C_{1-4}$  アルコキシ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、2位に置換した  $C_{1-4}$  アルコキシ基、ニトロ基などが挙げられる。またフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基の好ましい具体例としては、ベンジル、4-メチルベンジル、4-クロロベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-ニトロベンジル、4-メトキシベンジル、4-カルボキシベンジルなどのベンジル基ならびにフェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル基などが挙げられる。

また、(k) の  $C_{2-12}$  アルケニル基は好ましくは  $C_{2-6}$  アルケニル、より好ましくは  $C_{2-4}$  アルケニル、最も好ましくはビニル基である。このアルケニル基の1以上の水素原子は、(1) ハロゲン原子、(2) シアノ基、(3)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、(4) フェニル基、(5) 基- $CO R^9$ 、(6) 基- $COOR^{10}$ 、または(7) 基- $CONR^{11}R^{12}$  で置換されていてもよい。

(5) の基- $CO R^9$  において  $R^9$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、ま

たはフェニル基を表す。さらに、このフェニル基の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。

(6) の基  $-COOR^{10}$  において  $R^{10}$  は、水素原子、または  $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、を表す。

(7) の基  $-CONR^{11}R^{12}$  において  $R^{11}$  および  $R^{12}$  は同一または異なってもよく、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、フェニル基、または飽和または不飽和の 5 - 7 員複素環を表す。

ここで、このアルキル基は、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、アミノ基、フェニル基、または飽和または不飽和の 5 - 7 員複素環でさらに置換されていてもよい。

さらにこのアミノ基の一または二の水素原子は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい。

さらにこのフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基、カルボキシル基で置換されていてもよい。ここで、この  $C_{1-4}$  アルキル基は、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい窒素原子を一個または二個含んでなる飽和 5 - 7 員複素環で置換されていてもよく、好ましくはピペリジノ基、4 - ピペリジニル基、1 - ピロリジニル基、ピペラジニ

ル基、4-C<sub>1-4</sub>アルキルピペラジニル基、モルホリノ基などが挙げられる。

飽和または不飽和の5-7員複素環とは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子を一個以上含んでなる複素環を意味し、好ましくはピリジン環、イミダゾール環、オキサゾール環、チアゾール環、ピリミジン環、フラン環、チオフェン環、ピロール環、ピロリジン環、ピペリジン環、テトラヒドロフラン環、オキサゾリン環、キノリン環、イソキノリン環を表す。この複素環上の一以上の水素原子はC<sub>1-4</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基でさらに置換されていてもよい。このフェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基の好ましい例としては、上記したものが挙げられる。また、この複素環は他の環と縮合した二環性であってもよい。

また、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、それが結合している窒素原子と一緒にあって飽和または不飽和の5-7員複素環を形成してよく、これは酸素原子、窒素原子、硫黄原子を一個以上更に含んでいてもよく、好ましくはテトラゾール環、チアゾール環、イミダゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環を表す。この複素環上の一以上の水素原子はC<sub>1-4</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基でさらに置換されていてもよい。このフェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基の好ましい例としては、上記したものが挙げられる。また、この複素環は他の環と縮合した二

環性であってもよい。

この (k)  $C_{2-12}$  アルケニル基の好ましい具体例としては、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1, 3-ブタンジエニル、3-メチル-2-ブテニル、3-メチル-1-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-シクロペンチルエテニル、2-シクロヘキシルエテニル、2-シクロペンチリデンメチル、2-シクロヘキシリデンメチル、1-ヘキセニル、1, 5-ヘキサジエニル、1-ヘプテニル、1, 6-ヘプタジエニル、1-オクテニル、1-ノネニル、1-デセニル、1-ウンデセニル、1-ドデセニル、1-メチル-1-ヘキセニル、2-メチル-1-ヘキセニル、5, 5-ジメチル-1-ヘキセニル、2-メトキシカルボニル-(E)-エテニル、2-エトキシカルボニル-(E)-エテニル、2-(n-プロポキシ)カルボニル-(E)-エテニル、2-イソプロポキシカルボニル-(E)-エテニル、2-(n-ブトキシ)カルボニル-(E)-エテニル、2-イソブトキシカルボニル-(E)-エテニル、2-(2-ヒドロキシエトキシカルボニル)-(E)-エテニル、2-(2-メトキシエトキシカルボニル)-(E)-エテニル、2-メトキシカルボニル-2-メチル-(E)-エテニル、2-エトキシカルボニル-2-メチル-

(E) - エテニル、2 - メトキシカルボニル - 2 - メチル - (Z) - エテニル、2 - エトキシカルボニル - 2 - メチル - (Z) - エテニル、2 - シアノ - (E) - エテニル、2 - シアノ - 2 - メチル - (E) - エテニル、2 - カルバモイル - (E) - エテニル、2 - (N - メチルカルバモイル) - (E) - エテニル、2 - (N, N - ジメチルカルバモイル) - (E) - エテニル、2 - (N - メチル - N - フェニルカルバモイル) - (E) - エテニル、2 - (N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - フェニルカルバモイル) - (E) - エテニル、2 - (N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルカルバモイル) - (E) - エテニル、2 - (N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルカルバモイル) - (E) - エテニル、2 - (N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - メチルカルバモイル) - (E) - エテニル、2 - (N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - フェニルカルバモイル) - (E) - エテニル、3 - オキソ - (E) - ブテニル、2 - メチル - 3 - オキソ - (E) - ブテニル、1 (E) - ペンテニル、2 - メチル - 1 (E) - ペンテニル、2 - (4 - メトキシベンゾイル) - (E) - エテニル、2 - (2 - メトキシベンゾイル) - (E) - エテニル、2 - (4 - メチルベンゾイル) - (E) - エテニル、2 - (2 - メチルベンゾイル) - (E) - エテニル、2 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) - (E) - エテニル、2

- (2-ヒドロキシベンゾイル) - (E) - エテニル、  
 2 - (4-クロロベンゾイル) - (E) - エテニル、2  
 - (2-クロロベンゾイル) - (E) - エテニル、2、  
 2-ビス(メトキシカルボニル)エテニル、2、2-ビス  
 (エトキシカルボニル)エテニル、2、2-ジシアノ  
 エテニル、2-メトキシカルボニル-2-シアノー(E)  
 -エテニル、2-メトキシカルボニル-3-オキソー  
 (E) - ブテニル、2-エトキシカルボニル-2-シア  
 ノー(E) - エテニル、2-エトキシカルボニル-3-  
 オキソー(E) - ブテニル、2-カルボキシ-(E) -  
 エテニル、2、2-ビス(カルボキシ)エテニル、スチ  
 リル、シンナミル、2-(N-(2-ジメチルアミノエ  
 チル)カルバモイル) - (E) - エテニル、2-(N-  
 (2-ピリジル)メチルカルバモイル) - (E) - エテ  
 ニル、2-(N-ベンジルカルバモイル) - (E) - エ  
 テニル、2-(N-(1, 2, 3, 4-テトラゾール-  
 5-イル)カルバモイル) - (E) - エテニル、2-  
 (N-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル  
 ベンジルカルバモイル) - (E) - エテニル基などが挙  
 げられる。

(1) の  $C_{1-12}$  のアルコキシ基は、好ましくは  $C_{1-6}$   
 アルコキシ基であり、より好ましくは  $C_{1-4}$  アルコキシ  
 基である。このアルコキシ基は、(1) ハロゲン原子、  
 (2) 水酸基、(3) シアノ基、(4)  $C_{3-7}$  シクロア  
 ルキル基、(5) エポキシ基、(6) フェニル基、(7)



C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、(8) フェノキシ基、(9) アミノ基、(10) 基-COR<sup>13</sup>、(11) 基-COOR<sup>14</sup>、(12) 基-CONR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、(13) 飽和または不飽和の5-7員複素環で置換されていてもよい。

ここで、(6) のフェニル基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、ニトロ基、C<sub>1-4</sub> アルキル基、またはC<sub>1-4</sub> アルコキシ基で置換されていてもよい。このフェニル基の好ましい具体例としては、ベンジルオキシ、4-メチルベンジルオキシ、3-メチルベンジルオキシ、2-メチルベンジルオキシ、4-メトキシベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、4-ニトロベンジルオキシ、4-ヒドロキシベンジルオキシ、4-カルボキシベンジルオキシ、フェネチルオキシ基、などが挙げられる。

また、(8) のフェノキシ基上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい。

(9) のアミノ基の一または二の水素原子は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい。

(10) の基-COR<sup>13</sup>においてR<sup>13</sup>は、水素原子、C<sub>1-6</sub> アルキル（好ましくはC<sub>1-4</sub> アルキル基）、フェ

ニル基、またはフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基を表す。

ここで、このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。置換基の位置は特に限定されないが、フェニル環上の2位または4位置が好ましい。

また、このフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基のベンゼン環上の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい。

(11) の基  $-COOR^{14}$  において  $R^{14}$  は、水素原子、または  $C_{1-6}$  アルキル (好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基) を表す。

(12) の基  $-CONR^{15}R^{16}$  において  $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、同一または異なってもよく、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル (好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基)、フェニル基を表す。ここで、このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはアミノ基で置換されていてもよく、さらにこのアミノ基アミノ基の一または二の水素原子は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、スルホニル基で置換されていてもよい。

また、(13) の飽和または不飽和の5-7員複素環は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子を一個以上含んでなる複素環を意味し、好ましくは窒素原子を一または二個含んでなる5または6の複素飽和環、例えばピペリジノ基、

4-ピペリジニル基、1-ピロリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基を表す。この複素環上の一以上の水素原子はC<sub>1-4</sub>アルキル基、フェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基でさらに置換されていてもよい。このフェニルC<sub>1-4</sub>アルキル基の好ましい例としては、上記したものが挙げられる。また、この複素環は他の環と縮合した二環性であってもよい。

この(1) C<sub>1-12</sub>のアルコキシ基の好ましい具体例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、n-ヘプチルオキシ、n-オクチルオキシ、n-ノニルオキシ、n-デシルオキシ、n-ウンデシルオキシ、n-ドデシルオキシ、シクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、1-メチルヘプチルオキシ、2, 3-エポキシプロポキシ、1-クロルヘプチルオキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、メトキシカルボニルメトキシ、ビス(メトキシカルボニル)メトキシ、2-メトキシカルボニルエトキシ、エトキシカルボニルメトキシ、ビス(エトキシカルボニル)メトキシ、2-エトキシカルボニルエトキシ、ホルミルメトキシ、2-ホルミルエトキシ、カルバモイルメトキシ、N-メチルカルバモイルメトキシ、N、N-ジメチルカルバモイルメトキシ、N-

メチル-N-フェニルカルバモイルメトキシ、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-フェニルカルバモイルメトキシ、N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチルカルバモイルメトキシ、N-(2-メトキシエチル)-N-メチルカルバモイルメトキシ、N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイルメトキシ、N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-フェニルカルバモイルメトキシ、シアノメトキシ、ジシアノメトキシ、2-シアノエトキシ、n-(2-オキソ)プロポキシ、n-(3-オキソ)ブトキシ、n-(3-メトキシ-2-オキソ)プロポキシ、n-(2-ヒドロキシ-3-メトキシ)プロポキシ、フェナシルオキシ、4-メトキシフェナシルオキシ、4-メチルフェナシルオキシ、4-ヒドロキシフェナシルオキシ、4-クロロフェナシルオキシ、2-メトキシフェナシルオキシ、2-メチルフェナシルオキシ、2-ヒドロキシフェナシルオキシ、2-クロロフェナシルオキシ、2-ヒドロキシエトキシ、2-メトキシエトキシ、2-フェノキシエトキシ、n-(3-ヒドロキシ)プロポキシ、n-(3-メトキシ)プロポキシ、1, 2-ビス(メトキシカルボニル)エトキシ、1, 2-ビス(エトキシカルボニル)エトキシ、1, 2-ジシアノエトキシ、カルボキシメトキシ、カルボキシエトキシ、3-フェニルプロポキシ、4-フェニルブトキシ、2-ヒドロキシ-4-フェニルブトキシ、2-フ

エノキシエトキシ、3-フェノキシプロポキシ、3-(N, N-ジメチルアミノ)プロポキシ、2-(N, N-ジメチルアミノ)エトキシ基などが挙げられる。

(m) のフェノキシ基は、水酸基、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基で置換されていてもよい。この基の好ましい具体例としては、フェノキシ、4-ヒドロキシフェノキシ、4-メチルフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、3, 4-ジメチルフェノキシ基などが挙げられる。

(n) の C<sub>2-12</sub> アルケニルオキシ基は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、またはフェニル基で置換されていてもよい。この基の好ましい具体例としては、アリルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、3-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ペンテニルオキシ、4-ペンテニルオキシ、2-ヘキセニルオキシ、2-ヘプテニルオキシ、2-オクテニルオキシ、2-ノネニルオキシ、2-デセニルオキシ、2-ウンデセニルオキシ、2-ドデセニルオキシ、1-メチル-2-ヘキセニルオキシ、2-メチル-2-ヘキセニルオキシ、5, 5-ジメチル-2-ヘキセニルオキシ、シンナミルオキシ基、などが挙げられる。

(o) の C<sub>1-12</sub> アルキルチオ基、好ましくは好ましくは C<sub>1-6</sub> アルキルチオ基であり、より好ましくは C<sub>1-4</sub> アルキルチオ基である。また、このアルキルチオ基は、

水酸基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{2-4}$  アルケニル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはベンジル基で置換されていてもよい。このアルキルチオ基の好ましい具体例としては、メチルチオ、エチルチオ、 $n$ -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 $n$ -ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチオ、 $n$ -ペンチルチオ、 $n$ -ヘキシルチオ、 $n$ -ヘプチルチオ、 $n$ -オクチルチオ、 $n$ -ノニルチオ、 $n$ -デシルチオ、 $n$ -ウンデシルチオ、 $n$ -ドデシルチオ、2-ヒドロキシエチルチオ、2-メトキシエチルチオ、アリルチオ、ベンジルチオ基などが挙げられる。

(p) の基  $-C=N-OR^{26}$  において  $R^{26}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基、またはフェニル基を表す。この基の好ましい具体例としては、ヒドロキシイミノメトキシイミノ、エトキシミノ、 $n$ -プロピルオキシイミノ、イソプロピルオキシイミノ、 $n$ -ブトキシイミノ、イソブトキシイミノ、*sec*-ブトキシイミノ、ベンジルオキシイミノ、4-メトキシベンジルオキシイミノ、4-ニトロベンジルオキシイミノ、フェノキシイミノ基などが挙げられる。

(q) の基  $-(CH_2)_mOR^{17}$  において、 $m$  は 1 ~ 4 の整数、好ましくは 1 または 2 の整数を表し、 $R^{17}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基、フェニル基、また

は  $C_{1-4}$  アルキル基を表す。ここで、このアルキル基の一以上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、または  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されていてもよい。また、フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基のベンゼン環上の一以上の水素原子は、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。また、 $C_{1-4}$  アシル基は、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル基である。この  $(q)$  基  $-(CH_2)_m OR^{17}$  の好ましい具体例としては、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシ- $n$ -プロピル、メトキシメチル、メトキシエチル、イソプロポキシメチル、3-メトキシ- $n$ -プロピル、3-( $n$ -ペントキシ)- $n$ -プロピル、1-ヒドロキシ- $n$ -プロポキシエチル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシメチル、シクロプロピルメトキシメチル、シクロヘキシルオキシエチル、ベンジルオキシメチル、ベンジルオキシエチル、フェノキシメチル、フェノキシエチル、3-フェノキシ- $n$ -プロピル、アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチル基などが挙げられる。

$(r)$  の基  $-(CH_2)_k COR^{18}$  において、 $m$  は 0 ~ 4 の整数、好ましくは 0、1、または 2 を表し、 $R^{18}$  は水素原子、 $C_{1-12}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-6}$  アルキル基、より好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、またはフェニル基を表す。ここで、このアルキル基の一以上の水

素原子は、水酸基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。また、このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。この (r) 基  $-(CH_2)_k CO R^{18}$  の好ましい具体例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ラウロリル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル基などの  $C_{1-12}$  アルカノイル基；ベンゾイル、4-メチルベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、2-メトキシベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、4-ニトロベンゾイル基などの無置換または置換のベンゾイル基；および 2-オキソプロピル、3-オキソプロピル、3-オキソブチル、5-メチル-4-オキソヘキシル、4-シクロペンチル-4-オキソブチル基などが挙げられる。

(s) の基  $-(CH_2)_j COOR^{19}$  において、j は 0 ~ 4 の整数、好ましくは 0、1、または 2 を表し、 $R^{19}$  は、水素原子、 $C_{1-12}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-6}$  アルキル基、より好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、ベンジル基、またはカルボキシ基の保護基を表す。このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、または  $C_{1-4}$



アルコキシ基で置換されていてもよい。また、このベンジル基のベンゼン環上の一以上の水素原子は、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{2-4}$  アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。さらに、カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル、エチル、*t*-ブチル、ベンジル、4-メトキシベンジル、ジフェニルメチル、4-ニトロベンジル、*tert*-ブチルジメチルシリル、トリフェニルシリル、2-フェニルスルホニルエチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-シアノエチル、2-トリメチルシリルエチル基などが挙げられる。この (s) 基 -  $(CH_2)_j COOR^{19}$  の好ましい具体例としては、例えばカルボキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシメトキシカルボニル、*n*-ペンチルオキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシカルボニル、*n*-ヘプチルオキシカルボニル、*n*-オクチルオキシカルボニル、*n*-ノニルオキシカルボニル、*n*-デシルオキシカルボニル、*n*-ウンデシルオキシカルボニル、*n*-ドデシルオキシカルボニル、2-ヒドロキシエトキシカルボニル、シクロプロピルメトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボ

ニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、1-シクロヘキシルオキシエトキシカルボニル、1-クロロヘプチルオキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、カルボキシメチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、2-カルボキシエチル、2-メトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルメチル基などが挙げられる。

(t) の基  $-(CH_2)_p NR^{20} R^{21}$  において、p は 0 ~ 4 の整数、好ましくは 0、1、または 2 を表す。また、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、同一または異なっているいてもよく、(1) 水素原子、(2)  $C_{1-6}$  アルキル基、(3) フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基、(4) 基  $-COR^{27}$ 、または (5) 基  $-SO_2 R^{28}$  を表す。

(2) の  $C_{1-6}$  アルキル基 (好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基) は、水酸基、アミノ基 (このアミノ基は  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。

(3) のフェニル  $C_{1-4}$  アルキル基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカ

ルボキシシル基で置換されていてもよい。

(4) の基  $-CO R^{27}$  において、 $R^{27}$  は水素原子、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{3-7}$  シクロアルキル基を表す。ここで、このアルキル基は、水酸基、またはカルボキシシル基で置換されていてもよく、またこの  $C_{3-7}$  シクロアルキル基は、水酸基、またはカルボキシシル基で置換されていてもよい。

(5) の基  $-SO_2 R^{28}$  において、 $R^{28}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル基、フェニル基、またはアミノ基を表す。ここで、このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカルボキシシル基で置換されていてもよい。また、このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、スルホニル基で置換されていてもよい。

さらに、(t) の基  $-(CH_2)_p N R^{20} R^{21}$  において、 $R^{20}$  と  $R^{21}$  とはそれが結合している窒素原子と一緒になって飽和または不飽和の 5 ～ 7 員複素環を形成していてもよい。この複素環は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子をさらに 1 個以上含んでいてもよい。さらにこの複素環上の 1 以上の水素原子は、 $C_{1-4}$  アルキル基、カルボニル基で置換されていてもよく、またこの複素環は他の環と縮合した二環性であってもよい。この環の好ましい例としては、ピペラジノ、ピペリジノ、N-メチルピペラジノ、モルホリノ、スクシンイミド、インドリル、

4-メチルインドリル、5-メチルインドリル、イソインドリル、フタルイミド、4-メチルフタルイミド、1,1-ジオキソ-2-ベンゾチアゾリル基などが挙げられる。

(t) 基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>の好ましい具体例としては、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、n-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、ベンジルアミノ、2-アミノエチルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ、2-メトキシエチルアミノ、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、N-メチルアミノエチル、N, N-ジメチルアミノエチル、N, N-ジエチルアミノブチル、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、N-メチル-N-アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ、4-メチルベンゾイルアミノ、4-メトキシベンゾイルアミノ、4-ヒドロキシベンゾイルアミノ、メタンスルホニルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、p-トルエンスルホニルアミノ、4-メトキシベンゼンスルホニルアミノ、4-フルオロベンゼンスルホニルアミノ、4-クロロベンゼンスルホニルアミノ、ナフタレン-2-スルホニルアミノ、ナフタレン-1-スルホニルアミノ基などが挙げられる。

(u) の基 - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>CONR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>において、qは0～4の整数、好ましくは0、1、または2を表す。

また、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、フェニル基、またはスルホニル基を表す。ここで、このアルキル基は  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されているとしてもよく、また、このフェニル基は、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されているともよい。

さらに、 $(u)$  基 -  $(CH_2)_q CONR^{22}R^{23}$  において、 $R^{22}$  と  $R^{23}$  とは、それが結合している窒素原子と一緒になって飽和または不飽和の 5 ~ 7 員複素環を形成しているともよい。この複素環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子をさらに 1 個以上含んでもよい。またこの複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されているともよい。この複素環の好ましい例としては、前記の  $(t)$  基 -  $(CH_2)_p NR^{20}R^{21}$  の  $R^{20}$  と  $R^{21}$  とが表す複素環と同様のものが挙げられる。

$(u)$  基 -  $(CH_2)_q CONR^{22}R^{23}$  の好ましい具体例としては、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N, N-ジイソプロピルカルバモイル、N-メチル-N-フェニルカルバモイル、N-テトラメチレンカルバモイル、N-ペンタメチレンカルバモイル、N, N-ジ(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、N-(1-ヒドロキシエチル)カルバモイ

ル、N-シクロヘキシルカルバモイル、カルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、N-メチルカルバモイルメチル、N-(4-メトキシフェニル)カルバモイル、N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルカルバモイル、N-(2-メトキシフェニル)カルバモイル、N-(2-メトキシフェニル)-N-メチルカルバモイル、N-(4-メチルフェニル)カルバモイル、N-メチル-N-(4-メチルフェニル)カルバモイル、N-(2-メチルフェニル)カルバモイル、N-メチル-N-(2-メチルフェニル)カルバモイル、N-(4-クロロフェニル)カルバモイル、N-(4-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル、N-(2-クロロフェニル)カルバモイル、N-(2-クロロフェニル)-N-メチルカルバモイル、N-(4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル、N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-メチルカルバモイル、N-(4-メトキシフェニル)カルバモイルメチル、N-(4-メトキシフェニル)-N-メチルカルバモイルメチル、N-(2-メトキシフェニル)カルバモイルメチル、N-(2-メトキシフェニル)-N-メチルカルバモイルメチル、N-(4-メチルフェニル)カルバモイルメチル、N-メチル-N-(4-メチルフェニル)カルバモイルメチル、N-(2-メチルフェニル)カルバモイルメチル、N-メチル-N-(2-メチルフェニル)カルバモイルメチル、N-(4-ク

また、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、フェニル基、またはスルホニル基を表す。ここで、このアルキル基は  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されていてもよく、また、このフェニル基は、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい。

さらに、 $(u)$  基 -  $(CH_2)_q CONR^{22}R^{23}$  において、 $R^{22}$  と  $R^{23}$  とは、それが結合している窒素原子と一緒になって飽和または不飽和の 5 ~ 7 員複素環を形成していてもよい。この複素環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子をさらに 1 個以上含んでいてもよい。またこの複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよい。この複素環の好ましい例としては、前記の  $(t)$  基 -  $(CH_2)_p NR^{20}R^{21}$  の  $R^{20}$  と  $R^{21}$  とが表す複素環と同様のものが挙げられる。

$(u)$  基 -  $(CH_2)_q CONR^{22}R^{23}$  の好ましい具体例としては、N-メチルカルバモイル、N, N-ジメチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイル、N, N-ジイソプロピルカルバモイル、N-メチル-N-フェニルカルバモイル、N-テトラメチレンカルバモイル、N-ペンタメチレンカルバモイル、N, N-ジ(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、N-(1-ヒドロキシエチル)カルバモイ

ノエチル) - N - (2 - メトキシフェニル) カルバモイル) エチル、N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - (4 - メチルフェニル) カルバモイルメチル、2 - (N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - (4 - メチルフェニル) カルバモイル) エチル、N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - (2 - メチルフェニル) カルバモイルメチル、2 - (N - (2 - ジメチルアミノエチル) - N - (2 - メチルフェニル) カルバモイル) エチル基などが挙げられる。

(v) の基 - N R<sup>29</sup> R<sup>30</sup> において、R<sup>29</sup> および R<sup>30</sup> は同一または異なっているとしてもよく、(1) 水素原子、(2) C<sub>1-6</sub> アルキル基 (好ましくは C<sub>1-4</sub> アルキル基)、(3) フェニル C<sub>1-4</sub> アルキル基、(4) 基 - C O R<sup>31</sup>、(5) 基 - C O O R<sup>32</sup>、または (6) 基 - C O N R<sup>34</sup> R<sup>35</sup> を表す。

ここで、(2) のアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、アミノ基 (このアミノ基は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい) で置換されていてもよい。

また、(3) のフェニル C<sub>1-4</sub> アルキル基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、C<sub>1-4</sub> アルキル基、または C<sub>1-4</sub> アルコキシで置換されていてもよい。

(4) の基 - C O R<sup>31</sup> において、R<sup>31</sup> は、水素原子、



$C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、またはフェニル基を表す。ここで、このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよく、また、このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい。

(5) の基  $-COOR^{32}$  において、 $R^{32}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、またはフェニル基を表す。ここで、このフェニル基はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい。

(6) の基  $-CONR^{34}R^{35}$  において、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  は同一または異なってもよく、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、またはフェニル基を表す。ここで、このアルキル基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、またはアミノ基で置換されていてもよい。さらにこのアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、またはスルホニル基でさらに置換されていてもよい。

(v) 基  $-NR^{29}R^{30}$  の好ましい具体例としては、アミノ、*N*-メチルアミノ、*N,N*-ジメチルアミノ、*N*-エチルアミノ、*N,N*-ジエチルアミノ、*N*-プロピルアミノ、*N,N*-ジプロピルアミノ、*N*-ベンジルアミノ、*N*-(4-

メトキシベンジル) アミノ、N-(4-ニトロベンジル) アミノ、N-(2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ、N, N-ジベンジルアミノ、N, N-ビス(4-ニトロベンジル) アミノ、N, N-ビス(4-ジメトキシベンジル) アミノ、N, N-トリフェニルメチルアミノ、ホルミルアミノ、クロロアセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ、トリクロロアセチルアミノ、N-(p-トルオイル) アミノ、N-(4-メトキシベンゾイル) アミノ、N-(4-ヒドロキシベンゾイル) アミノ、N-(2-メトキシベンゾイル) アミノ、N-(2-ヒドロキシベンゾイル) アミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、2-トリクロロエトキシカルボニルアミノ、2-トリメチルシリルエトキシカルボニルアミノ、ナフタレン-1-スルホニルアミノ、ナフタレン-2-スルホニルアミノ基などが挙げられる。

また、本発明による化合物においてはトリアゾール環に由来する互変異性体および置換基のアルケニル基に由来するシストランス異性体が存在し得るが、そのいずれの異性体およびそれらの混合物もまた本発明に包含されるものである。

本発明による化合物の好ましい化合物群としては、

Zがカルボニル基であり、Rが水素原子であり、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子、また

$C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、またはフェニル基を表す。ここで、このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよく、また、このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい。

(5) の基  $-COOR^{32}$  において、 $R^{32}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、またはフェニル基を表す。ここで、このフェニル基はハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシで置換されていてもよい。

(6) の基  $-CONR^{34}R^{35}$  において、 $R^{34}$  および  $R^{35}$  は同一または異なってもよく、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基（好ましくは  $C_{1-4}$  アルキル基）、またはフェニル基を表す。ここで、このアルキル基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、またはアミノ基で置換されていてもよい。さらにこのアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、またはスルホニル基でさらに置換されていてもよい。

(v) 基  $-NR^{29}R^{30}$  の好ましい具体例としては、アミノ、 $N$ -メチルアミノ、 $N$ ， $N$ -ジメチルアミノ、 $N$ -エチルアミノ、 $N$ ， $N$ -ジエチルアミノ、 $N$ -エチル- $N$ -メチルアミノ、 $N$ -ベンジルアミノ、 $N$ -(4-

ニル基である化合物群、

Z がカルボニル基であり、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および  $R^5$  が水素原子であり、 $R^4$  が (1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基である化合物群、

Z がカルボニル基であり、 $R^3$ 、および  $R^4$  が (r) 基 -  $(CH_2)_k CO R^{18}$ 、(t) 基 -  $(CH_2)_p NR^{20} R^{21}$ 、(u) 基 -  $(CH_2)_q CON R^{22} R^{23}$ 、または (v) 基 -  $NR^{29} R^{30}$  である化合物群、

Z が基 -  $CR^6 R^7$  - であり、 $R$ 、および  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素原子、(h)  $C_{1-12}$  アルキル基、(k)  $C_{2-12}$  アルケニル基、または (1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基である化合物群 (ここで、 $R^6$  および  $R^7$  は双方とも水素原子であるか、またはその一方が水素原子であり、他方が (h)  $C_{1-12}$  アルキル基、または (1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基であるものが好ましい)、

Z が基 -  $(C = N - OR^8)$  - (ここで、 $R^8$  が水素原子、または  $C_{1-12}$  アルキル基である) であり、 $R$ 、および  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素原子、(h)  $C_{1-12}$  アルキル基、

(k)  $C_{2-12}$  アルケニル基、または (1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基である化合物群、および

Z が基 -  $S(O)_n$  であり、 $R$ 、および  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素原子、

(h)  $C_{1-12}$ アルキル基、または(1)  $C_{1-12}$ アルコキシ基である化合物群が挙げられる。

特に好ましい化合物としては、

7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-エトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

8-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

8-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

8-エトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾア

ゼピン、

7-シアノメトキシ-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-メトキシカルボニルメトキシ-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

8-メトキシカルボニルメトキシ-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-(4-メトキシベンゾイルメトキシ)-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-アセトニルオキシ-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-(2-メトキシカルボニル-(E)-エテニル)-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、 7-(2-メトキシカルボニルエチル)-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-(2-カルボキシ-(E)-エテニル)-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ

(h)  $C_{1-12}$ アルキル基、または(1)  $C_{1-12}$ アルコキシ基である化合物群が挙げられる。

特に好ましい化合物としては、

7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-エトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

8-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

8-メトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、

8-エトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾア

テニル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5 H), 10 - ジオキソー 7 - (2 - (N - (2 - ピリジル) メチルカルバモイル) - (E) - エテニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (N - (4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) メチルベンジルカルバモイル) - (E) - エテニル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5 H), 10 - ジオキソー 7 - (2 - (N - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) カルバモイル) - (E) - エテニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (ヒドロキシイミノ) メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (メトキシイミノ) メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (ベンジルオキシイミノ) メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (N - アセチル - N - プロピルアミノメチル) -



4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリ  
アゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

7-(N-(3-カルボキシプロパノイル)-N-プロ  
ピルアミノメチル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-  
1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベ  
ンゾアゼピン

7-(N-ベンジルアミノメチル)-4 (5 H),  
10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4,  
5-c] [1] ベンゾアゼピン

7-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチルアミノ  
メチル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2,  
3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

7-(N-(4-カルボキシブチル)アミノメチル)-  
4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリ  
アゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

7-(N-アセチルアミノメチル)-4 (5 H),  
10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4,  
5-c] [1] ベンゾアゼピン

7-(N-メタンスルホニルアミノメチル)-4 (5  
H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ  
[4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

7-(N-ベンゼンスルホニルアミノメチル)-4  
(5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリ  
アゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (3 - フェノキシ  
プロポキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5  
- c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (3 - フェニル  
プロポキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 -  
c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (2 - オキソ - 4  
- フェニルプロトキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ  
[4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (2 - ヒドロキシ - 4 - フェニルプロトキシ) - 4  
(5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリア  
ゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (3 - (4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル) プロ  
ポキシ) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2,  
3 - トリアゾロ [4, 5, - c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (3 - (1 - ピペ  
リジニル) プロポキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾ  
ロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロポキシ)  
- 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - ト  
リアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

8 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 (5 H), 10 -  
ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c]  
[1] ベンゾアゼピン

4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (N - (3 - カルボキシプロパノイル) - N - プロピルアミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (N - ベンジルアミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (2 - (N, N - ジメチルアミノ) エチルアミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (N - (4 - カルボキシブチル) アミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (N - アセチルアミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (N - メタンスルホニルアミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (N - ベンゼンスルホニルアミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

キシド、

10 (9 H) - オキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾ  
ロ [4, 5 - b] [1, 5] ベンゾチアゼピン 4, 4  
- ジオキシド、

7 - (N - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) アミ  
ノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1,  
2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピ  
ン、

7 - (N - (4 - クロロベンゼンスルホニル) アミノ  
メチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2,  
3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

7 - (2 - メトキシフェナシルオキシ) - 4 (5 H),  
10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

7 - (4 - クロロフェナシルオキシ) - 4 (5 H),  
10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (2 - フェノキシ  
エトキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 -  
c] [1] ベンゾアゼピン、

8 - (4 - メトキシフェナシルオキシ) - 4 (5 H),  
10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

7 - (4 - メチルベンゾイル) アミノ - 4 (5 H),

10-シオキソー1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、  
などが挙げられる。

本発明による化合物はその薬理学的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられるが、好適にはナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などを挙げるができる。

#### 一般式 (I) の化合物の合成

本発明による化合物は、次に示す反応工程式 (A) ~ (E) の方法により合成することができる。

なお、以下の反応工程式において、一般式 (I) の化合物について、

Z がカルボニル基である場合を一般式 (I a) の化合物、

Z が  $\text{C R}^6 \text{ R}^7$  基である場合を一般式 (I b) の化合物、

Z が基  $-(\text{C}=\text{N}-\text{O R}^8)-$  である場合を一般式 (I c) の化合物、

Z が  $\text{S}(\text{O})_n$  基である場合を一般式 (I d) の化合物、

と表わすこととする。さらに、

Z がスルフィド基 ( $n=0$ ) の場合を式 (I d-1) の化合物、

Z がスルホキシド基 ( $n=1$ ) の場合を式 (I d-2) の化合物、

そして Z がスルホン基 ( $n=2$ ) の場合を式 (I d-3) の化合物、

と表わすことにする。

式中、R および  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、および  $\text{R}^{41}$  は先に定義したものと同一意味を表わす。

10-シオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、  
などが挙げられる。

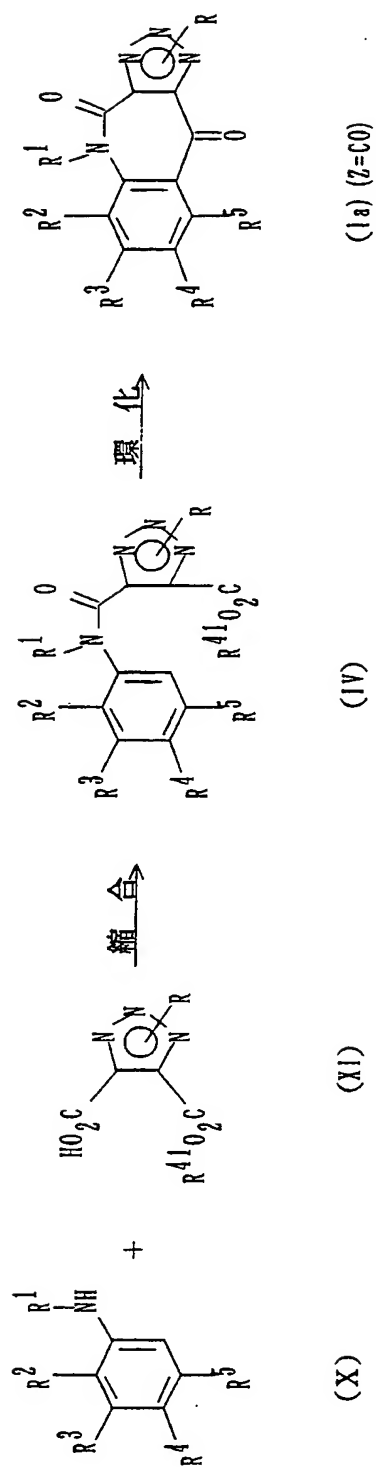
本発明による化合物はその薬理学的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては、医学上許容される非毒性塩が挙げられるが、好適にはナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などを挙げることができる。

#### 一般式 (I) の化合物の合成

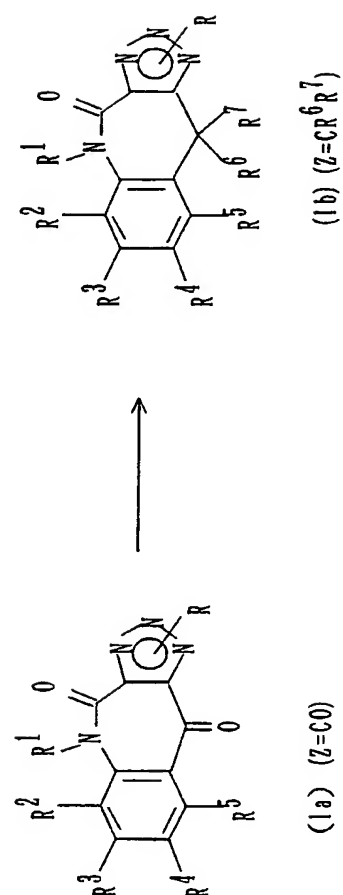
本発明による化合物は、次に示す反応工程式 (A) ~ (E) の方法により合成することができる。

なお、以下の反応工程式において、一般式 (I) の化合物について、

## 反应工程式 (B)

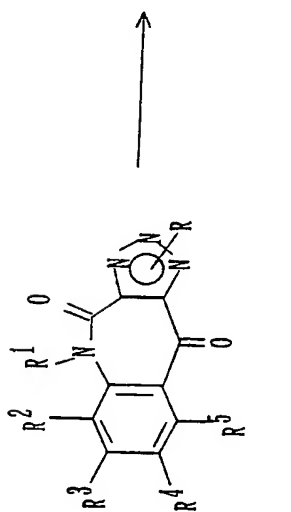


## 反应工程式 (C)





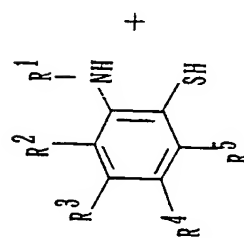
反応工程式 (D)



(1a) (Z=O)

(1c) (Z=C=NOR<sup>8</sup>)

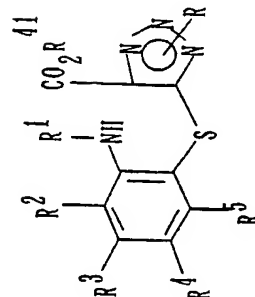
反応工程式 (E)



(XII)

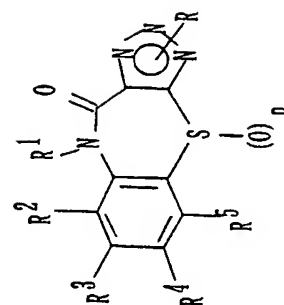
(XIII)

縮合



(V)

環化



(1d) (Z=S (0)<sub>n</sub>)  
 (1d-1) : Z=S (n=0)  
 (1d-2) : Z=SO (n=1)  
 (1d-3) : Z=SO<sub>2</sub> (n=2)

### 反応工程式 (A)

一般式 (I a) の化合物は、一般式 (III) の化合物を環化反応に付し、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。さらに、一般式 (III) の化合物は、一般式 (II) の化合物を酸化反応の後、還元反応に付すことにより得ることができる。詳しくは、以下の通りである。

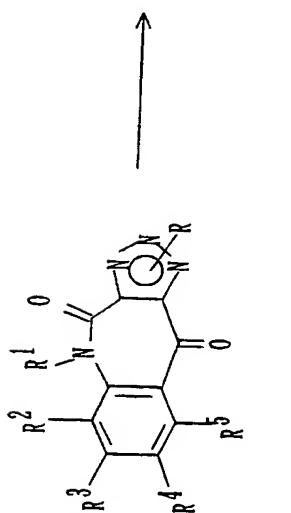
#### (A-1) 一般式 (II) の化合物の合成：

一般式 (II) で表される化合物は、置換または無置換の 2-ニトロベンズアルデヒド化合物 (VI) を出発原料として合成することができる。

すなわち、化合物 (VI) と、プロピオール酸エステルから通常の方法で容易に調製できるプロピオール酸エステルのアルカリ金属塩とを、反応に関与しない溶媒（例えば、トルエン、ジメチルホルムアミド、エーテル、テトラヒドロフラン、またはこれらの混合物）中で、 $-78 \sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-78 \sim 0^{\circ}\text{C}$  の反応温度で、0.1～24 時間、通常で 0.1～1 時間、反応させることによって化合物 (VII) を得ることができる。

次いで、この化合物 (VII) と、式  $\text{R}-\text{N}_3$  (VIII)（ここで、R は先に一般式 (I) について定義したものと同一意味を表す）のアジド化合物とを、反応に関与しない溶媒（例えば、トルエン、ジメチルホルムアミド、

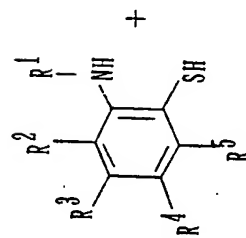
反応工程式 (D)



(1a) (Z=CO)

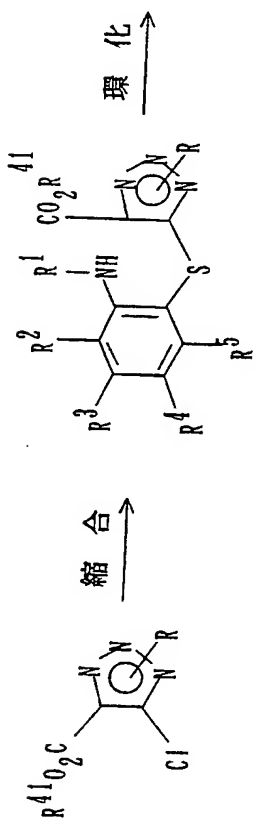
(1c) (Z=C=NOR<sup>8</sup>)

反応工程式 (E)



(XII)

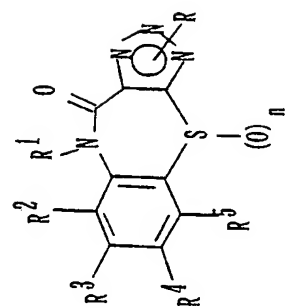
(XIII)



(V)

縮合

環化



(1d) (Z=S (O)<sub>n</sub>)  
 (1d-1) : Z=S (n=0)  
 (1d-2) : Z=SO (n=1)  
 (1d-3) : Z=SO<sub>2</sub> (n=2)

(A - 2) 一般式 (III) の化合物の合成 :

一般式 (III) の化合物は、前記 (A - 1) で得られた一般式 (II) の化合物を酸化反応に付し、化合物 (IX) を得、さらにこれを還元反応に付すことで容易に得ることができる。

ここでの酸化反応としては、例えば、通常用いられるクロム酸、過マンガン酸などの金属酸化剤による酸化、接触空気酸化、ジクロロジシアノベンゾキノン (DDQ) などの有機酸化を用いることができる。塩化メチレン溶液中 (室温) での二酸化マンガンによる酸化、または塩化メチレン溶液中でのジメチルスルホキシドを用いる酸化 (例えば、ジメチルスルホキシド-塩化オキサリルトリエチルアミン系、 $-78 \sim 25^{\circ}\text{C}$ ) が好ましい。

化合物 (IX) の段階でトリアゾール部分に関する異性体 (R の位置異性体) の混合物を分離することができるが、分離することなしに一般式 (I) の化合物まで反応を進めることもできる。

次いで、化合物 (IX) を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、または水酸化リチウムのアルコール水溶液を用いて加水分解し、その後相当するカルボン酸とし、またはそのまま、還元反応に付すことにより、一般式 (III) のアミノ化合物 ( $R^1 = H$ ) を得ることができる。

この還元反応には、通常用いられる接触還元 (ニッケ

ル触媒、パラジウム触媒などが好ましく用いられ、また溶媒としては酢酸エチル、エタノールなどのアルコール溶媒、水などを単独または混合で使用するのが好ましい)、または鉄、亜鉛など金属を用いた還元方法、例えば亜鉛-酢酸系の還元反応などを用いることができる。

この還元反応を0.1～10時間、10～100℃の反応温度で行なった後、必要に応じて、塩基存在下アルキル化剤を作用(N-アルキル化)させることにより、一般式(III)の化合物を得ることができる。

また、このN-アルキル化反応は、次に示す方法でも実施することができる。すなわち、一般式(III)(但し、 $R^1 = H$ 、 $R^{41} = C_{1-6}$ アルキル基またはカルボキシ基の保護基)で表される化合物に、クロル炭酸メチル、クロル炭酸ベンジル(カルボキシベンジルクロリド)などを、通常用いられる条件下で作用させ、カルバミン酸エステルとした後、塩基存在下アルキル化剤を作用させる。

続いて、酸加水分解、アルカリ加水分解、または接触還元を、通常用いられる条件下で実施し、カルバミン酸エステルから、アニリン誘導体である一般式(III)

(但し、 $R^1 = C_{1-12}$ アルキル、 $R^{41} = C_{1-6}$ アルキル基またはカルボキシ基の保護基)の化合物を誘導することができる。

このN-アルキル化反応のアルキル化剤としては、一

般に用いられているハロゲン化アルキル、スルホン酸類のアルキルエステルを、塩基としては、例えば *n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを用いることができる。また反応溶媒は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを単独、または混合溶媒として用いる。

反応温度、および反応時間は、アルキル化剤－塩基－反応溶媒の組み合わせを考慮して適宜決定されてよいが、通常、 $-25 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、1～24時間（例えば、ヨウ化メチル／水素化ナトリウム／ジメチルホルムアミド系では  $20^{\circ}\text{C}$ 、14時間）を要する。

(A-3) 一般式 (I a) の化合物の合成：

(A-2) で得られた一般式 (III) の化合物を次のような条件の環化反応に付し、必要に応じて *N*-アルキル化、または脱保護化反応に付すことで一般式 (I a) の化合物を得ることができる。

環化反応：

一般式 (III) の化合物がカルボン酸の場合 ( $R^{41} = \text{H}$ )、通常のシクロペプチド合成に用いられる脱水閉環剤、例えば *N, N'*-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ピリジン誘導体、およびリン酸誘導体などの活性エステル化剤、または塩化チオニル、オキシ塩化

ル触媒、パラジウム触媒などが好ましく用いられ、また溶媒としては酢酸エチル、エタノールなどのアルコール溶媒、水などを単独または混合で使用するのが好ましい)、または鉄、亜鉛など金属を用いた還元方法、例えば亜鉛-酢酸系の還元反応などを用いることができる。

この還元反応を0.1～10時間、10～100℃の反応温度で行なった後、必要に応じて、塩基存在下アルキル化剤を作用(N-アルキル化)させることにより、一般式(III)の化合物を得ることができる。

また、このN-アルキル化反応は、次に示す方法でも実施することができる。すなわち、一般式(III)(但し、 $R^1 = H$ 、 $R^{41} = C_{1-6}$ アルキル基またはカルボキシ基の保護基)で表される化合物に、クロル炭酸メチル、クロル炭酸ベンジル(カルボキシベンジルクロリド)などを、通常用いられる条件下で作用させ、カルバミン酸エステルとした後、塩基存在下アルキル化剤を作用させる。

続いて、酸加水分解、アルカリ加水分解、または接触還元を、通常用いられる条件下で実施し、カルバミン酸エステルから、アニリン誘導体である一般式(III)

(但し、 $R^1 = C_{1-12}$ アルキル、 $R^{41} = C_{1-6}$ アルキル基またはカルボキシ基の保護基)の化合物を誘導することができる。

このN-アルキル化反応のアルキル化剤としては、一

塩基の存在下アルキル化剤を作用させることにより、  
 $R^1$  が  $C_{1-12}$  アルキル基である化合物 (I a) を得ることができる。

この化合物 (I a) の N-アルキル化反応は、前記の一般式 (III) の化合物におけるアルキル化反応と同様の反応条件で行うことができる。

脱保護化反応：

一般式 (I a) の化合物は、トリアゾール基が保護されている場合には以下のような通常用いられる脱保護反応を行なうことができる。例えば、D. R. Buckle and C. J. M. Rockell (J. Chem. Soc. Perkin I, 1982, 627)、F. E. Nielsen and E. B. Pedersen (J. Heterocyclic Chem., 22, 1693 (1985)) らが文献に記載している方法に準じて、保護基 R がベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、4-メトキシベンジル、3、4、5-トリメトキシベンジル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリルの場合には希塩酸、希硫酸などの鉱酸、または酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸を単独、または反応に関与しない溶媒（例えば、塩化メチレン、トルエンなど）で希釈し、化合物 (I a) に作用させる。  
15 ~ 80 °C、1 ~ 10 時間の条件で、通常は、保護基を除去し、一般式 (I a、R = H) の化合物を得ることができる。



反応工程式 (B) :

本発明による第二の方法、反応工程式 (B) の方法によれば、一般式 (I) の化合物は次に示す方法により製造することができる。

一般式 (I a) の化合物は、下記一般式 (IV) の化合物を環化反応に付し、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。さらに、一般式 (IV) の化合物は、アニリン誘導体 (X) とトリアゾール誘導体 (XI) とを縮合反応に付すことにより得ることができる。詳しくは、以下の通りである。

(B-1) 一般式 (IV) の化合物の合成 :

一般式 (IV) の化合物は、アニリン誘導体 (X) とトリアゾール誘導体 (XI) とを、反応に関与しない溶媒 (例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸エステル、ジメチルホルムアミドなど) 中で、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基存在下、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどの脱水剤を用いて、 $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、 $0.5 \sim 5$  時間反応させることによって得ることができる。

また、一般式 (IV) の化合物は、アニリン誘導体 (X) と、化合物 (XI) から通常の方法で調製できる相当する酸塩化物とを、有機塩基、炭酸アルカリ、重炭酸アルカリなどの無機塩基の存在下で縮合反応させることによっ

て得ることができる。

ここで用いられる化合物 (XI) は、例えば、B. Loubinoux, J. -L. Colin and S. Tabbache (J. Heterocyclic Chem., 21, 1669 (1984)) が文献に記載した方法に準じて合成したアジド化合物 (VIII) とアセチレンジカルボン酸エステルとの付加物を、等モルの水酸化アルカリを用いて、アルコール水溶液中で加水分解 ( $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、 $0.5 \sim 2$  時間) することによって得ることができる。

この縮合化合物 (IV) を、エステル加水分解 (通常、アルコール水溶液またはテトラヒドロフラン-水混合溶液中、水酸化ナトリウムなどの水酸化アルカリを用いる反応) によって、一般式 (IV) (但し、 $R^{41} = H$ ) の化合物に変換することができる。

(B-2) 一般式 (I a) の化合物の合成:

一般式 (I a) の化合物は、一般式 (IV) の化合物を環化反応に付すことによって得ることができる。一般式 (IV) (但し、 $R^{41} = H$ ) の化合物を、ポリリン酸 (PPA)、ポリリン酸エステル (PPE)、濃硫酸などの脱水閉環剤と処理することによって、またはアミドカルボン酸を酸ハロゲン化物経由分子内フリーデルクラフツ反応に付すことによって閉環し、化合物 (I a) を合成することができる。

反応工程式 (B) :

本発明による第二の方法、反応工程式 (B) の方法によれば、一般式 (I) の化合物は次に示す方法により製造することができる。

一般式 (I a) の化合物は、下記一般式 (IV) の化合物を環化反応に付し、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。さらに、一般式 (IV) の化合物は、アニリン誘導体 (X) とトリアゾール誘導体 (XI) とを縮合反応に付すことにより得ることができる。詳しくは、以下の通りである。

(B-1) 一般式 (IV) の化合物の合成 :

一般式 (IV) の化合物は、アニリン誘導体 (X) とトリアゾール誘導体 (XI) とを、反応に関与しない溶媒 (例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、酢酸エステル、ジメチルホルムアミドなど) 中で、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基存在下、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどの脱水剤を用いて、 $-10 \sim 25^{\circ}\text{C}$ 、0.5 ~ 5 時間反応させることによって得ることができる。

また、一般式 (IV) の化合物は、アニリン誘導体 (X) と、化合物 (XI) から通常の方法で調製できる相当する酸塩化物とを、有機塩基、炭酸アルカリ、重炭酸アルカリなどの無機塩基の存在下で縮合反応させることによっ

方法によれば、一般式 (I) の化合物は次のように合成することができる。

一般式 (I b) の化合物は、一般式 (I a) の化合物を還元 (必要に応じてアルキル化) するか、または有機金属化合物と反応させ、必要なら保護基を除去することにより得ることができる。詳しくは、以下の通りである。

一般式 (I b) の化合物は、前記の反応工程式 (A) 法、または (B) 法で製造された化合物 (I a) を、反応に関与しない溶媒中で、カルボニル基の還元に通常用いられる還元剤、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム (水、アルコール、水酸化アルカリ水溶液、またはこれらの混合溶液中)、水素化ホウ素リチウム (テトラヒドロフランなどエーテル系溶媒、またはトルエン中)、水素化リチウムアルミニウム (テトラヒドロフランなどエーテル系溶媒) など、で還元することによって得ることができる。

反応温度、および反応時間は、使用する還元剤、溶媒、およびそれらの組み合わせを考慮して適宜決定されてよいが、一般には、 $-78 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、 $0.5 \sim 24$  時間で反応を完結させることができる。

得られた化合物 (I b) (但し、 $Z = \text{CHOH}$ ) を必要に応じて、塩基の存在下アルキル化剤を作用させることにより、 $R^6$  が水素原子、 $R^7$  が  $\text{C}_{1-12}$  アルコキシ基の化合物 (I b) へ誘導することができる。

アルキル化剤としては通常用いられるハロゲン化アルキル、スルホン酸類のアルキルエステルが、塩基としては、例えば *n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを用いることができる。また反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを単独、または混合溶媒として用いることができる。

反応温度、および反応時間は、アルキル化剤－塩基－反応溶媒の組み合わせを考慮して適宜決定されてよいが、通常、 $-25 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、 $1 \sim 24$  時間（例えば、ヨウ化メチル／水素化ナトリウム／ジメチルホルムアミド系では  $20^{\circ}\text{C}$ 、8 時間）を要する。

さらに、 $\text{R}^6$  が水酸基で  $\text{R}^7$  が  $\text{C}_{1-12}$  アルキル基の化合物（I b）は、化合物（I a）に、通常用いられているグリニヤール試薬、またはアルキルリチウムなどの有機金属化合物を、反応に関与しない溶媒（例えば、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ヘキサン、トルエンなどの炭化水素系溶媒、またはこれらの混合溶媒）中、 $-100 \sim 50^{\circ}\text{C}$ （好ましくは  $-78 \sim 20^{\circ}\text{C}$ ）で、 $0.5 \sim 24$  時間作用させることにより得ることができる。

また、保護基を除去する場合には、前記の反応工程式（A-3）と同様に脱保護反応に付すことにより、一般

式 ( I b ) の化合物を得ることができる。

反応工程式 ( D ) :

さらに、本発明による第四の方法、反応工程式 ( D ) の方法によれば、一般式 ( I ) の化合物は次のように合成することができる。

一般式 ( I c ) の化合物は、一般式 ( I a ) の化合物に、アミン化合物 (  $H_2N-OR^8$  ) を作用させ、必要に応じて保護基を除去することにより得ることができる。

すなわち、一般式 ( I a ) の化合物に、アミン化合物 (  $H_2N-OR^8$  ) を、反応に関与しない溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、塩化メチレンなどの単独溶媒または混合溶媒) 中で、反応温度  $-78 \sim 80^\circ C$ 、好ましくは  $-25 \sim 50^\circ C$  で、通常  $0.5 \sim 24$  時間、好ましくは  $0.5 \sim 6$  時間で作用させることにより、一般式 ( I c ) の化合物を得ることができる。

このオキシム化反応に用いられる、 $R^8$  が  $C_{1-12}$  アルキル基であるアミン化合物は、通常、 $N$ -ヒドロキシフタルイミドをアルキル化し、脱フタロイル化することにより容易に調製することができる。

また、得られた化合物 ( I c ) がヒドロキシム化合物 (  $R^8 = H$  ) である場合には、必要に応じて、塩基存在

アルキル化剤としては通常用いられるハロゲン化アルキル、スルホン酸類のアルキルエステルが、塩基としては、例えば  $n$ -ブチルリチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを用いることができる。また反応溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどを単独、または混合溶媒として用いることができる。

反応温度、および反応時間は、アルキル化剤－塩基－反応溶媒の組み合わせを考慮して適宜決定されてよいが、通常、 $-25 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、 $1 \sim 24$  時間（例えば、ヨウ化メチル／水素化ナトリウム／ジメチルホルムアミド系では  $20^{\circ}\text{C}$ 、8 時間）を要する。

さらに、 $R^6$  が水酸基で  $R^7$  が  $C_{1-12}$  アルキル基の化合物 (I b) は、化合物 (I a) に、通常用いられているグリニヤール試薬、またはアルキルリチウムなどの有機金属化合物を、反応に関与しない溶媒（例えば、エーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、ヘキサン、トルエンなどの炭化水素系溶媒、またはこれらの混合溶媒）中、 $-100 \sim 50^{\circ}\text{C}$ （好ましくは  $-78 \sim 20^{\circ}\text{C}$ ）で、 $0.5 \sim 24$  時間作用させることにより得ることができる。

また、保護基を除去する場合には、前記の反応工程式 (A-3) と同様に脱保護反応に付すことにより、一般

. M. Rockell, H. Smith and B. A. Spicer (J. Med. Chem., 27, 223 (1984)) らが文献に記載した方法に準じて、縮合反応に付すことにより得ることができる。

この反応において、塩基は水素化ナトリウムに限らず水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを用いることができる。また、反応溶媒は文献のジメチルホルムアミドに限られることなくメタノール、エタノールなどのアルコール、テトラヒドロフラン、水およびこれらの混合溶媒などを用いることができる。反応温度、および反応時間は、それぞれ  $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、 $0.5 \sim 24$  時間が好ましい。

ここで用いられる化合物 (XIII) は、例えば、D. R. Buckle and C. J. M. Rockell (J. Chem. Soc. Perkin I, 1982, 627; J. Chem. Research (S), 1982, 292) が文献に記載している方法に準じて容易に調製できる。

(E-2) 一般式 (Id) の化合物の合成：

一般式 (Id) の化合物は、(E-1) で得られた一般式 (V) の化合物を、前記反応工程式 (A-3) と同様の反応条件で環化反応に付して化合物 (Id-1) を得、必要に応じて、酸化し、保護基を脱離することで合成することができる。

スルフィド体の閉環化合物 (Id-1) を通常の酸化反応により、スルホキシド化合物 (Id-2) およびス



ルホン化合物 (I d - 3) へ誘導することができる。

好ましく用いられる酸化剤としては、例えば、反応に関与しない溶媒中の過酢酸 (例えば、酢酸中)、過安息香酸や *m*-クロロ過安息香酸などの有機過酸 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素溶媒中)、または、過ヨウ素酸ナトリウム (例えば、メタノールなどのアルコール水溶液中) および過マンガン酸カリウム (例えば、酢酸水溶液中) などの無機酸化剤が挙げられる。

酸化剤を 1 ~ 1.5 当量作用させることによってスルホキシド化合物 (I d - 2) を、また、2 ~ 3.5 当量作用させることによりスルホン化合物 (I d - 3) をそれぞれ得ることができる。

酸化反応の温度および時間は、目的物がスルホキシドあるか、またはスルホンであるか、また酸化剤と溶媒の組み合わせを考慮して適宜決定されてよいが、-10 ~ 90 °C、好ましくは 0 ~ 60 °C、0.5 ~ 48 時間が好ましい。

さらに、化合物 (I d - 1)、(I d - 2)、または (I d - 3) を反応工程式 (A - 3) と同様に脱保護反応に付し保護基を除去することによって、一般式 (I d) (但し、R = H) の化合物をそれぞれ得ることができる。

前記反応工程式 (A) ~ (E) のそれぞれにおいて、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> または R<sup>5</sup> が保護されたアミノ基、水

酸基またはカルボキシル基である場合には、必要に応じて、適切な反応工程において、好ましくはトリアゾール基の保護基を脱離する反応工程の前後に、それぞれの脱保護反応に付し、一般式（I）の化合物に誘導することができる。この場合、常法に従い、アミノ基、水酸基またはカルボキシル基のそれぞれの保護基に応じて、また反応工程に応じて、脱保護試薬を選択し、これらを適宜用いて、脱保護反応を常法に準じて行なうことができる。

上記製造法で合成される一般式（I）で示される化合物は、通常の精製方法、例えば再結晶、再沈澱、溶媒抽出、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、吸着性樹脂によるカラムクロマトグラフィーなどで精製することができる。

#### 化合物の用途／医薬組成物

一般式（I）で表わされる化合物は、抗アレルギー作用を有する。

したがって、本発明による化合物はアレルギーが関与する疾患の治療及び予防に有用である。

具体的には、本発明による化合物は気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などの治療と予防に有効なアレルギー疾患の治療薬として用いることができる。

したがって、本発明による前記一般式（I）で表わさ

れる化合物およびそれらの薬理的に許容される塩は、人体および動物に有用な抗アレルギー剤および喘息治療薬を提供することができる。具体的には、対象となる疾病の例として、気管支喘息、湿疹、蕁麻疹、アレルギー性胃腸障害、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎などが挙げられる。本発明の化合物はこれらのアレルギー疾患の治療と予防に有効である。

本発明による一般式（I）で表わされる化合物ならびにその薬理的に許容される塩を有効成分とする医薬組成物は、経口または非経口投与（例えば、吸入投与、点鼻、点眼、皮下投与、静注、筋注、直腸投与および経皮投与など）のいずれか、好ましくは経口投与ことができ、薬剤として経口または非経口投与に適した種々の剤形で、ヒトおよびヒト以外の動物に使用される。

例えばその用途に応じて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠、シロップ剤、乳濁剤などの経口剤、吸入剤、点鼻液、点眼液などの外用液剤、静注および筋注などの注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水溶性坐剤、軟膏のような塗布剤などのいずれかの製剤形態に調製することができる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などを用いて常法により製造

ルホン化合物 (I d - 3) へ誘導することができる。

好ましく用いられる酸化剤としては、例えば、反応に関与しない溶媒中の過酢酸 (例えば、酢酸中)、過安息香酸や *m*-クロロ過安息香酸などの有機過酸 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1、2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素溶媒中)、または、過ヨウ素酸ナトリウム (例えば、メタノールなどのアルコール水溶液中) および過マンガン酸カリウム (例えば、酢酸水溶液中) などの無機酸化剤が挙げられる。

酸化剤を 1 ~ 1.5 当量作用させることによってスルホキシド化合物 (I d - 2) を、また、2 ~ 3.5 当量作用させることによりスルホン化合物 (I d - 3) をそれぞれ得ることができる。

酸化反応の温度および時間は、目的物がスルホキシドあるか、またはスルホンであるか、また酸化剤と溶媒の組み合わせを考慮して適宜決定されてよいが、-10 ~ 90 °C、好ましくは 0 ~ 60 °C、0.5 ~ 48 時間が好ましい。

さらに、化合物 (I d - 1)、(I d - 2)、または (I d - 3) を反応工程式 (A - 3) と同様に脱保護反応に付し保護基を除去することによって、一般式 (I d) (但し、R = H) の化合物をそれぞれ得ることができる。

前記反応工程式 (A) ~ (E) のそれぞれにおいて、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  または  $R^5$  が保護されたアミノ基、水

することができる。使用可能な無毒性の上記添加物としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、オリーブ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウムなどが挙げられる。

薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中1～70重量%、好ましくは5～50重量%濃度である。製剤法の具体例は後記の製剤例に示した通りである。アレルギー疾患の治療および予防のための投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり約0.1～2000mg、好ましくは5～400mg程度とするのがよく、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

## 実施例

本発明を実施例、試験例、および製剤例によって詳しく説明するが、これらの例は単なる例示であって本発明はこれらに限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で種々の変形および修正が可能であることは言うまでもない。

なお、以下の実施例中のNMRデータは400MHz NMRによる測定データであり、TMSを基準とした $\delta$ 値(ppm)で示した。

### 実施例 1

4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリ  
アゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、-78℃で、ジイソプロピルアミン(6.6ml, 47.1mmol)のテトラヒドロフラン(80ml)溶液に、2.5Nブチルリチウム(17.4ml, 43.5mmol)を加え、30分間攪拌した。次いで、この反応液に、プロピオール酸エチル(4.0ml, 39.5mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液と、2-ニトロベンズアルデヒド(4.0g, 26.5mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液とを順に加え、-78℃でさらに30分間攪拌した。反応液に酢酸(5.0ml, 87.5mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)

溶液、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-(2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートを得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートをトルエン(80 ml)に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド(13.0 g, 79.7 mmol)を加え、100℃で3時間加熱攪拌した。その後、反応液を室温まで冷却した。析出物を濾取し、トルエンで洗浄した後乾燥して、無色結晶状粉末のエチル 5-(ヒドロキシ-(2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート(a-2:高極性の生成物(MP))(2.55 g, 15.7%)を得た。さらに、ろ液の溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:1)により精製して、エチル 4-(ヒドロキシ-(2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート(a-1:低極性の生成物(LP))および化合物 a-2 の3:1の混合物(6.09 g, 37.4%)を得た。  
a-1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.25 (3H, t), 3.77 (3H, s), 4.11 (2H, q), 5.78 (1H, d), 5.81 (1H, d), 6.83 (2H, d), 6.88 (1H, s), 7.21 (2H, d), 7.45 ~ 7.50 (1H, m), 7.65 ~ 7.70 (1H, m), 7.94 (1H, d), 8.00 ~ 8.04 (1H, m).  
EIMS :  $m/z$  412 ( $\text{M}^+$ ).

a-2 (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.36 ~ 1.41 (3H, m), 3.68 (3H, s), 4.35 ~ 4.45 (2H, m), 5.48 (1H, d), 5.51 (1H, d), 5.71 (1H, d), 6.44 (1H, d), 6.61 (2H, d), 6.95 (1H, d), 7.08 (2H, d), 7.20 (1H, ddd), 7.35 (1H, dd), 7.83 (1H, dd).  
EIMS :  $m/z$  412 ( $\text{M}^+$ ).

(b) アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ で、塩化オキサリル (2.7 ml, 31.0 mmol) の塩化メチレン溶液 (90 ml) に、ジメチルスルホキシド (4.3 ml, 60.6 mmol) の塩化メチレン (18 ml) 溶液と、前記 (a) で得られた化合物 a-1 と化合物 a-2 との 3 : 1 の混合物 (6.09 g, 14.8 mmol)



o 1) の塩化メチレン (18 ml) 溶液とを順に加え、30 分間攪拌した。次いで、反応液にトリエチルアミン (21.5 ml, 153 mmol) を加え、 $-78^{\circ}\text{C}$  で 30 分間、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水の順で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 2 : 1) により精製して、まず褐色油状のエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (b - 1 : LP) (3.95 g, 65.0%) を得、次に無色結晶状粉末のエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (b - 2 : MP) (1.40 g, 23.0%) を得た。

b - 1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.37 (3H, t), 3.79 (3H, s), 4.42 (2H, q), 5.72 (2H, s), 6.86 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.61 (1H, dd), 7.69 (1H, ddd), 7.78 (1H, ddd), 8.19 (1H, dd) .

E I M S :  $m/z$  410 ( $M^+$ ).

b - 2 (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.13 (3 H, t), 3.78 (3 H, s), 4.05 (2 H, q), 5.82 (2 H, s), 6.86 (2 H, d), 7.32 (1 H, d), 7.38 (2 H, d), 7.66 ~ 7.72 (2 H, m), 8.03 ~ 8.07 (1 H, m).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (b - 1) (10.17 g, 24.8 mmol) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、無色結晶状粉末の 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸 (c - 1' : L P) を得た。次いで、これをメタノール (80 ml) に溶かし、10% パラジウム炭素 (800 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 10 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過した後、濾液を減圧濃縮した。析出物を濾取して、黄色結晶状粉末の 4 - (2 - アミノベンゾイル)

— 1 — (4-メトキシベンジル) — 1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1 : L P) (6.62 g, 75.8%、2行程) を得た。

c-1 (L P) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3.78 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.7~6.8 (1H, m), 6.86 (2H, d), 7.45 (2H, d) .

また、上記と同様に、前記 (b) で得られたエチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2) (6.90 g, 16.8 mmol) を、テトラヒドロフラン (100 ml) 溶液中で、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (35 ml) とともに室温で4時間加水分解することにより、無色結晶状粉末の 1-(4-メトキシベンジル)-5-(2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2' : M P) を得た。さらに、これをメタノール (200 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (607 mg) を用いて、水素雰囲気下、室温で1.5時間接触還元することにより、黄色結晶状粉末の 5-(2-アミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2 : M P) (5.51 g, 93.0%) を得た。

c - 2 (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.78 (3 H, s), 5.80 (2 H, s), 6.87 (2 H, d), 7.39 ~ 7.43 (1 H, m), 7.41 (2 H, d), 7.63 ~ 7.71 (2 H, m), 8.03 (1 H, dd).

c - 2 (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  3.62 (3 H, s), 5.42 (2 H, s), 6.26 ~ 6.30 (1 H, m), 6.6 ~ 6.7 (1 H, m), 6.65 (2 H, d), 6.75 (1 H, d), 7.03 (2 H, d), 7.16 ~ 7.21 (1 H, m).

EIMS :  $m/z$  352 ( $\text{M}^+$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、4-(2-アミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c - 1) (6.62 g,

18.8 mmol) の塩化メチレン (120 ml) 溶液に、氷冷下で、トリブチルアミン (4.7 ml, 19.7 mmol)、2-フルオロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート (5.85 g, 20.7 mmol)、および 3, 4-ジヒドロ-2-H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-オン (3.34 g, 22.5 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合

物にクロロホルムと水とを加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、黄色結晶状粉末の 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 5 , 4 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( d - 1 : L P ) ( 2 . 9 6 g , 4 7 . 1 % ) を得た。

d - 1 ( L P ) ;

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) :  $\delta$  3 . 7 2 ( 3 H , s ) , 6 . 0 8 ( 2 H , s ) , 6 . 9 0 ( 2 H , d ) , 7 . 3 1 ( 2 H , d ) , 7 . 3 4 ( 1 H , d d ) , 7 . 5 3 ( 1 H , d ) , 7 . 7 0 ( 1 H , d d ) , 8 . 2 3 ( 1 H , d d ) .

F D M S : m / z 3 3 5 ( M <sup>+</sup> + 1 ) .

また、上記と同様にして、前記 ( c ) で得られた化合物、および 5 - ( 2 - アミノベンゾイル ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 ( c - 2 ) ( 2 . 9 7 g , 8 . 4 3 m m o l ) から、黄色結晶状粉末の 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( d - 2 : M P ) ( 2 . 7 7 g , 9 8 . 3 % ) を得た。

d - 2 (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3 H, s), 6.91 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.27 ~ 7.33 (1 H, m), 7.29 (2 H, d), 7.53 (1 H, d), 7.69 ~ 7.74 (1 H, m), 8.17 (1 H, dd).

(e) 3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン(d-1) (84 mg, 0.251 mmol) に、アニソール (1.0 ml) とトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) とを加え 70℃ で 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、残渣に水酸化ナトリウム水溶液を加え溶解し、これをダイアイオン HP-20 (水 : アセトン = 1 : 9 ~ 3 : 7) を用いて精製して、無色粉末の標記化合物、4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンのナトリウム塩として (58 mg, 97.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  7.17 ~ 7.23 (2 H, m), 7.48 ~ 7.53 (1 H, m), 8.20 (1 H, d).

また、上記と同様にして、前記 (d) で得られた化合物、4(5H), 10-ジオキソ-1-(4-メトキシベンジル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-

c] [1] ベンゾアゼピン (d-2) (3.11 g, 9.30 mmol) を、アニソール (25 ml) とトリフルオロ酢酸 (100 ml) とで脱保護し、同様に後処理した。ダイアイオン HP-20 (水: アセトン = 1: 9 ~ 3: 7) を用いて精製することにより、無色粉末の標記化合物 (949 mg, 43.2%) を得た。

## 実施例 2

3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c]

### [1] ベンゾアゼピン

(a) エチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (629 mg, 1.53 mmol) をエタノール (6.0 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (58 mg) を加えた。水素雰囲気下、室温で 16 時間攪拌後、10% パラジウム炭素 (60 mg) を追加し、さらに 2 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、溶媒を減圧下留去した。析出物を濾取して、黄色結晶状粉末のエチル 4-(2-アミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (548 mg, 94.2%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.06 (3H, t), 3.80 (3H, s), 4.17 (2H,

q), 5.86 (2H, s), 6.54 ~ 6.59 (1H, m), 6.69 (1H, d), 6.88 (2H, d), 7.24 ~ 7.32 (1H, m), 7.34 ~ 7.41 (1H, m), 7.36 (2H, d).

(b) アルゴン雰囲気下、氷冷したエチル 4-(2-アミノベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (216 mg, 0.568 mmol) のジメチルスルホキシド (3.0 ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム (26 mg, 0.650 mmol) を加え、室温で17時間、さらに50℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン:酢酸エチル = 6:1 ~ 3:1) により精製して、実施例1(d)で得られた化合物 d-1 と同一の黄色結晶状粉末の標記化合物 (37 mg, 19.5%) を得た。

R<sup>2</sup> ~ R<sup>5</sup> にそれぞれメチル基を導入した化合物を、相当する2-ニトロベンズアルデヒドを出発原料として、前記の実施例1または実施例2と同様の方法で合成することができる。実施例1と同様の方法で合成した例を実



施例 3 ～ 6 として記載する。

### 実施例 3

6 - メチル - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 ,  
2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピ  
ン

a - 1 : エチル 4 - ( ヒドロキシー ( 3 - メチル  
 - 2 - ニトロフェニル ) メチル ) - 1 - ( 4 - メトキシ  
 ベンジル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボキ  
 シレート ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  1. 2 7 ( 3 H ,  
 t ) , 2. 3 4 ( 3 H , s ) , 3. 7 8 ( 3 H , s )  
 , 4. 3 5 ( 2 H , q ) , 5. 0 5 ( 2 H , s ) ,  
 6. 8 4 ( 2 H , d ) , 6. 9 1 ( 1 H , d ) 7.  
 2 5 ( 2 H , d ) .

a - 2 : エチル 5 - ( ヒドロキシー ( 3 - メチル  
 - 2 - ニトロフェニル ) メチル ) - 1 - ( 4 - メトキシ  
 ベンジル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキ  
 シレート ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  1. 4 0 ( 3 H ,  
 t ) , 2. 3 5 ( 3 H , s ) , 3. 7 0 ( 3 H , s )  
 , 4. 4 1 ( 2 H , m ) , 5. 4 6 ( 1 H , d ) ,  
 5. 5 7 ( 1 H , d ) , 5. 7 3 ( 1 H , d ) ,  
 6. 1 5 ( 1 H , d ) , 6. 4 4 ( 1 H , d ) , 6.

6 5 (2 H, d), 6. 9 9 (1 H, t), 7. 1  
1 (2 H, d), 7. 1 8 (1 H, d).

E I M S : m / z 4 2 6 (M<sup>+</sup>).

b - 1 : エチル 1 - (4 - メトキシベンジル) -  
4 - (3 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2,  
3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート ;

<sup>1</sup>H - N M R (C D C l<sub>3</sub>) : δ 1. 2 6 (3 H,  
t), 2. 4 7 (3 H, s), 3. 7 9 (3 H, s)  
, 4. 3 3 (2 H, q), 5. 7 6 (2 H, s),  
6. 8 7 (2 H, d), 7. 2 8 (2 H, d),  
7. 5 1 (1 H, d), 7. 5 2 (1 H, d), 7.  
6 9 (1 H, d d).

E I M S : m / z 4 2 4 (M<sup>+</sup>).

b - 2 : エチル 1 - (4 - メトキシベンジル) -  
5 - (3 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2,  
3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート ;

<sup>1</sup>H - N M R (C D C l<sub>3</sub>) : δ 1. 0 5 (3 H,  
t), 2. 3 9 (3 H, s), 3. 7 0 (3 H, s)  
, 4. 1 4 (2 H, q), 5. 6 2 (2 H, s),  
6. 7 1 (2 H, d), 6. 8 0 (1 H, d d),  
7. 1 6 (2 H, d), 7. 2 4 (1 H, d d),  
7. 4 8 (1 H, d d).

S I M S : m / z 4 2 5 (M<sup>+</sup> + 1).

c - 1 : 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 -

(3-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.61 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.85 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.60 ~ 7.64 (3H, m).

SIMS :  $m/z$  397 ( $M^+ + 1$ ).

c-1 : 4-(2-アミノ-3-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.22 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.68 (1H, dd), 6.86 (2H, d), 7.33 (1H, d), 7.45 (2H, d), 8.47 (1H, d).

SIMS :  $m/z$  367 ( $M^+ + 1$ ).

c-2' : 1-(4-メトキシベンジル)-5-(3-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.40 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.63 (2H, s), 6.75 (2H, d), 6.91 (1H, d), 7.21 (2H, d), 7.30 (1H, dd), 7.50 (1H, d).

SIMS :  $m/z$  397 ( $M^+ + 1$ ).

c - 2 : 5 - (2 - アミノ - 3 - メチルベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  6.66 (2H, d), 7.06 (2H, d).

SIMS :  $m/z$  366 ( $M^+$ ).

d - 1 : 3 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.5 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.92 (2H, d), 7.29 (1H, dd), 7.35 (2H, d), 7.60 (1H, d), 7.90 (1H, d), 9.97 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  348 ( $M^+$ ).

d - 2 : 1 - (4 - メトキシベンジル) - 6 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.5 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.89 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.25 (1H, dd), 7.29 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.85 (1H, d), 9.65 (1H, s).

E I M S : m / z 348 (M<sup>+</sup>) .

標記化合物 : 6-メチル-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c]

[1] ベンゾアゼピンのナトリウム塩

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.5 (3 H, s) , 7.14 (1 H, dd) , 7.49 (1 H, d) , 7.98 (1 H, d) , 8.74 (1 H, s)

#### 実施例 4

7-メチル-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

a-1 : エチル 4-(ヒドロキシ-(4-メチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと a-2 : エチル 5-(ヒドロキシ-(4-メチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートの 1 : 1 の混合物 ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.34 (3 / 2 H, t) , 1.39 (3 / 2 H, t) , 2.35 (3 / 2 H, s) , 2.45 (3 / 2 H, s) , 3.69 (3 / 2 H, s) , 3.78 (3 / 2 H, s) ,

4 . 3 5 ~ 4 . 4 4 ( 2 H , m ) , 5 . 4 1 ( 1 / 2 H , d ) , 5 . 5 0 ( 1 / 2 H , d ) , 5 . 5 1 ( 1 H , s ) , 5 . 6 8 ( 1 / 2 H , d ) , 5 . 8 0 ( 1 / 2 H , d ) , 5 . 8 3 ( 1 / 2 H , d ) , 6 . 3 3 ( 1 / 2 H , d ) , 6 . 6 3 ( 1 H , d ) , 6 . 8 4 ( 1 H , d ) , 6 . 8 5 ~ 6 . 9 3 ( 1 H , m ) , 7 . 0 0 ( 1 / 2 H , d ) , 7 . 0 7 ( 1 H , d ) , 7 . 2 2 ( 1 H , d ) , 7 . 4 9 ( 1 / 2 H , d ) , 7 . 6 4 ( 1 / 2 H , s ) , 7 . 7 9 ( 1 / 2 H , d ) , 7 . 8 6 ( 1 / 2 H , s ) .

E I M S : m / z 4 2 6 ( M <sup>+</sup> ) .

b - 1 : エチル 1 - ( 4 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル ) - 4 - ( 4 - メ チ ル - 2 - ニ ト ロ ベ ン ゾ イ ル ) - 1 , 2 , 3 - ト リ ア ゾ ー ル - 5 - カ ル ボ キ シ レ ー ト ;  
<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> ) : δ 1 . 3 6 ( 3 H , t ) , 2 . 5 3 ( 3 H , s ) , 3 . 7 9 ( 3 H , s ) , 4 . 4 1 ( 2 H , q ) , 5 . 7 2 ( 2 H , s ) , 6 . 8 5 ( 2 H , d ) , 7 . 2 4 ( 2 H , d ) , 7 . 5 2 ( 1 H , d ) , 7 . 5 6 ( 1 H , d d ) , 7 . 9 7 ( 1 H , d ) .

E I M S : m / z 4 2 4 ( M <sup>+</sup> ) .

b - 2 : エチル 1 - ( 4 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル ) - 5 - ( 4 - メ チ ル - 2 - ニ ト ロ ベ ン ゾ イ ル ) - 1 , 2 , 3 - ト リ ア ゾ ー ル - 4 - カ ル ボ キ シ レ ー ト ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.14 (3H, t), 2.51 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.08 (2H, q), 5.77 (2H, s), 6.84 (2H, d), 7.20 (1H, d), 7.36 (2H, d), 7.45 (1H, dd), 7.80 (1H, d).

EIMS :  $m/z$  424 ( $\text{M}^+$ ).

c-1 : 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸 ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.57 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.84 (2H, d), 7.39 (2H, d), 7.49 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.08 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  397 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

c-1 : 4-(2-アミノ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.32 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.57 (1H, d), 6.86 (2H, d), 7.45 (2H, d), 8.60 (1H, d).

SIMS :  $m/z$  367 ( $M^+ + 1$ ).

c-2' : 1 - (4-メトキシベンジル) - 5 -  
(4-メチル-2-ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 -  
トリアゾール-4-カルボン酸 ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.50 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.78 (2H, s), 6.88 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.42 (2H, d), 7.50 (1H, d), 7.84 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  396 ( $M^+$ ).

c-2 : 5 - (2-アミノ-4メチルベンゾイル) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール-4-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.23 (3H, s), 3.69 (3H, s), 5.4 ~ 5.5 (2H, br s), 6.19 (1H, d), 6.46 (1H, s), 6.57 (1H, d), 6.67 (2H, d), 7.07 (2H, d).

EIMS :  $m/z$  366 ( $M^+$ ).

d-1 : 3 - (4-メトキシベンジル) - 7 - メチル-4 (5H), 10 - ジオキソ-3H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4-c] [1] ベンゾアゼピン ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.36 (3H, s), 3.71 (3H, s), 6.07 (2H,



s), 6.90 (2H, d), 7.17 (1H, d),  
 , 7.30 (2H, d), 7.31 (1H, s),  
 8.13 (1H, d), 11.44 (1H, s).

EIMS: m/z 348 ( $M^+$ ).

d-2: 1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.99 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.13 (1H, d),  
 , 7.28 (2H, d), 7.32 (1H, s),  
 8.07 (1H, d), 11.29 (1H, s).

EIMS: m/z 348 ( $M^+$ ).

標記化合物: 7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.37 (3H, s), 7.16 (1H, d), 7.36 (1H, s),  
 8.20 (1H, d), 11.2~11.4 (1H, brs).

FDMS: m/z 228 ( $M^+$ ).

#### 実施例 5

8-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,

2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピ  
ン

a-1 : エチル 4-(ヒドロキシー(5-メチル  
-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシ  
ベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキ  
シレートと a-2 : エチル 5-(ヒドロキシー(5  
-メチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-  
メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-  
カルボキシレートの 1 : 1 の混合物 ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.35 (3/2  
H, t), 1.37 (3/2 H, t), 2.06  
(3/2 H, s), 2.46 (3/2 H, s), 3.  
70 (3/2 H, s), 3.78 (3/2 H, s),  
4.37 (1 H, dq), 4.41 (1 H, q),  
5.30 (1/2 H, d), 5.52 (1/2 H,  
d), 5.77 (1/2 H, d), 5.78 (1/  
2 H, d), 5.84 (1/2 H, d), 6.05  
(1/2 H, s), 6.58 ~ 8.02 (7 H, m)

EIMS : m/z 426 ( $\text{M}^+$ ).

b-1 : エチル 1-(4-メトキシベンジル)-  
4-(5-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2,  
3-トリアゾール-5-カルボキシレート ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.37 (3 H,

t), 2.49 (3H, s), 3.78 (3H, s),  
, 4.42 (2H, q), 5.72 (2H, s),  
6.85 (2H, d), 7.24 (2H, d),  
7.36 (1H, s), 7.45 (1H, dd),  
8.09 (1H, d).

EIMS: m/z 424 ( $M^+$ ).

b-2: エチル 1-(4-メトキシベンジル)-  
5-(5-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2,  
3-トリアゾール-4-カルボキシレート;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.14 (3H,  
t), 2.42 (3H, s), 3.78 (3H, s),  
, 4.06 (2H, q), 5.82 (2H, s),  
6.86 (2H, d), 6.98 (1H, s),  
7.37 (2H, d), 7.44 (1H, dd),  
7.96 (1H, d).

EIMS: m/z 424 ( $M^+$ ).

c-2': 1-(4-メトキシベンジル)-5-  
(5-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-  
トリアゾール-4-カルボン酸;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.48 (3H,  
s), 3.80 (3H, s), 5.82 (2H, s),  
, 6.89 (2H, d), 7.10 (1H, d),  
7.43 (2H, d), 7.45 (1H, dd),  
7.98 (1H, d).

SIMS :  $m/z$  397 ( $M^+ + 1$ ).

c-2 : 5 - (2 - アミノ - 5 - メチルベンゾイル)  
- 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリア  
ゾール - 4 - カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.92 (3  
H, s), 3.67 (3 H, s), 5.39 (2 H,  
s), 6.35 ~ 7.70 (7 H, m), 13.2  
5 (1 H, br s).

SIMS :  $m/z$  367 ( $M^+ + 1$ ).

d-2 : 1 - (4 - メトキシベンジル) - 8 - メチ  
ル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 -  
トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.34 (3  
H, s), 3.72 (3 H, s), 6.00 (2 H,  
s), 6.90 (2 H, d), 7.29 (2 H, d),  
, 7.43 (1 H, d), 7.53 (1 H, d),  
7.96 (1 H, s), 11.32 (1 H, s).

EIMS :  $m/z$  348 ( $M^+$ ).

標記化合物 : 8 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオ  
キソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c]

[1] ベンゾアゼピンのナトリウム塩

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.34 (3  
H, s), 7.39 (2 H, s), 8.06 (1 H,  
s), 10.58 (1 H, s).

F D M S : m / z 228 ( $M^+ - Na + 1$ ).

### 実施例 6

9-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピ  
ン

a-1 : エチル 4-(ヒドロキシ-(2-メチル-6-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート ;

$^1H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.29 (3H, t), 2.42 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.35 (2H, dq), 4.46 (1H, d), 5.82 (2H, s), 6.47 (1H, d), 6.85 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.35 (1H, dd), 7.43 (1H, d), 7.58 (1H, dd).

E I M S : m / z 426 ( $M^+$ ).

a-2 : エチル 5-(ヒドロキシ-(2-メチル-6-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート ;

$^1H-NMR$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.41 (3H, t), 1.91 (3H, s), 3.77 (3H, s)

, 4. 4 2 (2 H, q), 5. 2 2 (1 H, d),  
 5. 5 7 (1 H, d), 5. 7 0 (1 H, b r d),  
 6. 4 6 (1 H, d), 6. 7 1 (2 H, d),  
 6. 7 5 (2 H, d), 7. 2 2 (1 H, d), 7.  
 3 6 (1 H, d d), 7. 5 8 (1 H, d).

E I M S : m / z 4 2 6 (M<sup>+</sup>).

b - 1 : エチル 1 - (4 - メトキシベンジル) -  
 4 - (2 - メチル - 6 - ニトロベンゾイル) - 1, 2,  
 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート ;

<sup>1</sup>H - N M R (C D C l<sub>3</sub>) : δ 1. 3 8 (3 H,  
 t), 2. 3 2 (3 H, s), 3. 7 9 (3 H, s)  
 , 4. 4 4 (2 H, q), 5. 7 3 (2 H, s),  
 6. 8 6 (2 H, d), 7. 2 7 (2 H, d),  
 7. 5 2 (1 H, d d), 7. 6 1 (1 H, d d),  
 8. 1 0 (1 H, d d).

E I M S : m / z 4 2 4 (M<sup>+</sup>).

b - 2 : エチル 1 - (4 - メトキシベンジル) -  
 5 - (2 - メチル - 6 - ニトロベンゾイル) - 1, 2,  
 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート ;

<sup>1</sup>H - N M R (C D C l<sub>3</sub>) : δ 1. 1 6 (3 H,  
 t), 2. 0 4 (3 H, s), 3. 8 0 (3 H, s)  
 , 4. 0 0 (2 H, d q), 5. 9 7 (2 H, d),  
 6. 8 9 (2 H, d t), 7. 4 5 (2 H, d t),  
 7. 5 1 (1 H, d d), 7. 5 5 (1 H, d d),

8.04 (1 H, dd).

SIMS:  $m/z$  425 ( $M^+ + 1$ ).

c-1': 1-(4-メトキシベンジル)-4-(2-メチル-6-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.31 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 6.03 (2 H, br s), 6.86 (2 H, d), 7.43 (2 H, d), 7.63 (1 H, dd), 7.68 (1 H, dd), 8.18 (1 H, dd), 13.80 (1 H, br s).

SIMS:  $m/z$  397 ( $M^+ + 1$ ).

c-1: 4-(2-アミノ-6-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.82 (3 H, s), 3.74 (3 H, s), 5.76 (2 H, s), 6.37 (1 H, d), 6.64 (1 H, d), 6.93 (2 H, d), 7.08 (1 H, dd), 7.23 (2 H, d).

SIMS:  $m/z$  367 ( $M^+ + 1$ ).

c-2': 1-(4-メトキシベンジル)-5-(2-メチル-6-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.09 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 6.00 (2 H, br d), 7.02 (2 H, d), 7.40 (2 H, d), 7.75 (1 H, dd), 7.81 (1 H, d), 8.15 (1 H, d), 13.70 (1 H, br s).

SIMS :  $m/z$  397 ( $M^+ + 1$ ).

c-2 : 5-(2-アミノ-6-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.48 (3 H, s), 3.65 (3 H, s), 5.30 (2 H, br s), 6.20~7.45 (7 H, m).

SIMS :  $m/z$  367 ( $M^+ + 1$ ).

d-1 : 3-(4-メトキシベンジル)-9-メチル-4(5H),10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.49 (3 H, s), 3.72 (3 H, s), 5.98 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.19 (1 H, d), 7.30~7.36 (1 H, m), 7.32 (2 H, d), 7.47 (1 H, dd), 11.27 (1 H, s).

EIMS :  $m/z$  348 ( $M^+$ ).



d - 2 : 1 - (4 - メトキシベンジル) - 9 - メチル - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - c] [1] ベンゾアゼピン ;  
<sup>1</sup> H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) : δ 2 . 2 5 (3 H , s) , 3 . 7 2 (3 H , s) , 5 . 8 5 (2 H , s) , 6 . 9 1 (2 H , d) , 7 . 1 1 (1 H , d) , 7 . 2 3 (2 H , d) , 7 . 3 3 (1 H , d) , 7 . 4 7 (1 H , d d) , 1 1 . 0 7 (1 H , s) .

E I M S : m / z 3 4 8 (M<sup>+</sup>) .

標記化合物 : 9 - メチル - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - c]

[1] ベンゾアゼピンのナトリウム塩

<sup>1</sup> H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) : δ 2 . 4 7 (3 H , s) , 7 . 0 3 (1 H , d) , 7 . 2 5 (1 H , d) , 7 . 3 2 (1 H , d d) , 1 0 . 2 2 (1 H , s) .

F D M S : m / z 2 2 8 (M<sup>+</sup> - N a + 1) .

実施例 5 の化合物 a - 1 と化合物 a - 2 の 1 : 1 混合物から、実施例 5 の化合物 b - 1 および化合物 b - 2 へは、下記の実施例 7 の酸化反応によっても合成することができる。

#### 実施例 7

エチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート および

エチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート

エチル 4 - (ヒドロキシ - (5 - メチル - 2 - ニトロフェニル) メチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (実施例 5. a - 1) とエチル 5 - (ヒドロキシ - (5 - メチル - 2 - ニトロフェニル) メチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (実施例 5. a - 2) の 1 : 1 の混合物 (1. 76 g, 4. 13 mmol) を塩化メチレン (40 ml) に溶解し、これに二酸化マンガン (1. 8 g, 20. 7 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。さらに、反応が完結するまで二酸化マンガン (合計 3. 6 g, 41. 4 mmol) を徐々に加え、同温で 7. 5 時間攪拌した。反応液をセライトを用いて濾過し、濾液を減圧下留去し、粗生成物 (1. 69 g) を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3 ~ 1 : 2) で精製して、実施例 5 の (b) で得た化合物 b - 1 および化合物 b - 2 と同一の標記化合物、黄色油状のエチル 1 - (4 -

メトキシベンジル) - 4 - (5 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (772 mg, 44%) と、黄色粉末のエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (5 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (764 mg, 44%) とをそれぞれ得た。

### 実施例 8

8 - ヒドロキシ - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 2 - ニトロベンズアルデヒドの代わりに 5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - ニトロベンズアルデヒドを用いた以外は、実施例 1 と同様にして、エチル 4 - (ヒドロキシ - (5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - ニトロフェニル) メチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (a - 1) と、エチル 5 - (ヒドロキシ - (5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - ニトロフェニル) メチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (a - 2) との 1 : 1 の混合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.32 ~ 1.4

0 (3 H, m), 3. 63 ~ 3. 85 (6 H, m),  
 4. 31 ~ 4. 46 (2 H, m), 5. 05 ~ 6.  
 07 (5 H, m), 6. 57 ~ 8. 20 (11 H, m)

E I M S : m / z 548 (M<sup>+</sup>).

(b) 実施例 7 と同様に、上記 (a) で得られた化合物 a - 1 および化合物 a - 2 の 1 : 1 の混合物を二酸化マンガンを酸化することにより、エチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (b - 1) と、エチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (b - 2) との 1 : 1 の混合物を得た。

<sup>1</sup>H - N M R (C D C l<sub>3</sub>) : δ 1. 16 (3 / 2 H, t), 1. 37 (3 / 2 H, t), 3. 76 (3 / 2 H, s), 3. 79 (3 / 2 H, s), 3. 82 (3 / 2 H, s), 3. 83 (3 / 2 H, s), 4. 06 (1 H, q), 4. 42 (1 H, q), 5. 00 (1 H, s), 5. 08 (1 H, s), 5. 72 (1 H, s), 5. 84 (1 H, s), 6. 71 ~ 7. 45 (10 H, m), 8. 08 (1 / 2 H, d), 8. 19 (1 / 2 H, d).

E I M S :  $m/z$  546 ( $M^+$ ).

以下、(b) で得られた化合物を混合物のまま、実施例 1 の (c)、(d) と同様にアルカリ加水分解した後、還元し、閉環し、そして脱保護を行なうことにより、標記化合物を得た。

c - 1' : 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸と、

c - 2' : 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸の 1 : 1 の混合物；

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.78 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.04 (1H, s), 5.10 (1H, s), 5.85 (1H, s), 6.02 (1H, s), 6.82 ~ 7.05 (5H, m), 7.13 (1/2H, dd), 7.21 (1/2H, dd), 7.29 ~ 7.38 (2H, m), 7.38 ~ 7.48 (2H, m), 8.11 (1/2H, d), 8.27 (1/2H, d).

c - 1 : 4 - (2 - アミノ - 5 - (4 - メトキシベンジルオキシ) ベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸と、

c - 2 : 5 - (2 - アミノ - 5 - (4 - メトキシベン

ジロキシ)ベンゾイル) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 1, 2, 3-トリアゾール - 4-カルボン酸の 1 : 1 の混合物 ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.63 ~ 3.80 (6H, m), 4.52 ~ 5.05 (2H, m), 5.55 ~ 6.05 (2H, m), 6.39 ~ 7.71 (11H, m).

d-1 : 3 - (4-メトキシベンジル) - 8 - (4-メトキシベンジロキシ) - 4 (5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [5, 4-c] [1] ベンゾアゼピンと、d-2 : 1 - (4-メトキシベンジル) - 8 - (4-メトキシベンジロキシ) - 4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンの 1 : 1 の混合物 ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.72 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.09 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.01 (1H, s), 6.09 (1H, s), 6.90 (1H, d), 6.94 (1H, d), 7.26 ~ 7.35 (2H, m), 7.37 ~ 7.46 (3H, m), 7.49 (1/2H, d), 7.50 (1/2H, d), 7.68 (1/2H, d), 7.75 (1/2H, d), 11.32 (1/2H, s), 11.46 (1/2

H, s) .

E I M S : m / z 470 (M<sup>+</sup>) .

標記化合物 : 8-ヒドロキシ-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.19 (1 H, dd) , 7.45 (1 H, d) , 7.66 (1 H, d) , 9.89 (1 H, brs) , 11.29 (1 H, brs) .

S I M S : m / z 231 (M<sup>+</sup> + 1) .

R 1 にメチル基が導入された化合物を、以下の実施例 9 または 10 に示されるように合成した。

#### 実施例 9

5-メチル-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、3-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H) , 10-ジオキソ-3 H-1, 2, 3-トリアゾロ [5, 4-c] [1] ベンゾアゼピン (100 mg, 0.299 mmol) のジメチルホルムアミド (3.0 ml) 溶液に、60%水素化ナトリウム (14 mg, 0.350 mmol) を氷冷下に加え、

1. 5 時間 攪拌した。これにヨウ化メチル (57 mg, 0.402 mmol) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液を加え、室温で 13 時間 攪拌した。反応液に氷を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出層を水、飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製して、黄色結晶状粉末の 3-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c]

[1] ベンゾアゼピン (95 mg, 91.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.62 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.03 (2H, s), 6.83 (2H, d), 7.32~7.40 (2H, m), 7.38 (2H, d), 7.57~7.63 (1H, m), 7.99 (1H, dd).

FDMS :  $m/z$  348 ( $\text{M}^+$ ).

(b) (a) で得られた 3-(4-メトキシベンジル)-5-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c] [1] ベンゾアゼピン (82 mg, 0.235 mmol) に、アニソール (1.0 ml) とトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) とを加え、70 °C で 1 時間 攪拌した。溶媒を減圧下留去



し、析出した固形物を濾取し、ジエチルエーテルで洗い、赤色結晶状粉末の標記化合物（44 mg, 82.0%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.94 (3 H, s), 6.49 ~ 6.54 (total 1 H, m), 6.83 (1 H, d), 7.10 ~ 7.25 (1 H, m), 7.44 ~ 7.50 (1 H, m), 8.72 (1 H, br s).

#### 実施例 10

3 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - メチル - 4 (5 H)  
, 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5,  
4 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、氷浴中で、エチル 4 - (2 - アミノベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (1.51 g, 3.97 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に炭酸カリウム (855 mg, 6.19 mmol) とクロルギ酸ベンジル (0.70 ml, 4.90 mmol) とを加え、氷冷下で 1 時間攪拌した。さらに室温で 19 時間攪拌後、炭酸カリウム (2.0 g, 14.47 mmol) およびクロルギ酸ベンジル (1.5 ml, 10.51 mmol) を反応液に追加し、50℃で 6 時間攪拌した。反応液に水を加

えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、黄色結晶状粉末のエチル 4-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ)ベンゾイル-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (1.21 g, 59.2%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.03 (3H, t), 3.80 (3H, s), 4.16 (2H, q), 5.23 (2H, s), 5.84 (2H, s), 6.88 (2H, d), 6.99~7.04 (1H, m), 7.33~7.44 (7H, m), 7.58 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 8.52 (1H, d) .

(b) アルゴン雰囲気下、氷浴中で、エチル 4-(2-(N-ベンジルオキシカルボニル)アミノ)ベンゾイル-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (702 mg, 1.36 mmol) のジメチルホルムアミド (14 ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (83 mg, 2.08 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、氷冷下でヨウ化メチル (0.17 ml, 2.74 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に氷を

加えた後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル＝6：1）で精製して、黄色結晶状粉末のエチル 4-（2-（N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル）アミノ）ベンゾイル-1-（4-メトキシベンジル）-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート（646 mg, 89.9%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.10 (3H, t), 3.12 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.16 (2H, q), 4.7~5.2 (2H, br s), 5.75 (2H, s), 6.87 (2H, d), 7.1~7.4 (9H, m), 7.53~7.57 (1H, m), 7.76~7.79 (1H, m).  
 $\text{EIMS}$  :  $m/z$  528 ( $\text{M}^+$ ).

(c) エチル 4-（2-（N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル）アミノベンゾイル）-1-（4-メトキシベンジル）-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート（646 mg, 1.22 mmol）のテトラヒドロフラン（7.0 ml）溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（2.4 ml）を加え、室温で12時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで洗浄し、水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食

塩水で順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、4-(2-(N-メチル)アミノ)ベンゾイル-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(303mg, 67.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.78 (3H, s), 6.03 (2H, s), 6.67~6.73 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.86 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.48~7.53 (1H, m), 8.71 (1H, d), 8.81 (1H, br s).

EIMS:  $m/z$  366 ( $\text{M}^+$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、氷浴中、4-(2-(N-メチル)アミノ)ベンゾイル-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(141mg, 0.385mmol)の塩化メチレン(3.0ml)溶液に、トリブチルアミン(0.096ml, 0.403mmol)、2-フルオロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート(122mg, 0.431mmol)、および3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-オン(71mg, 0.479mmol)を加え、1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、希塩酸、

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル＝9：1～4：1）により精製して、実施例9の（a）で得た化合物と同一の黄色結晶の標記化合物：3－（4－メトキシベンジル）－5－メチル－4（5H），10－ジオキソ－3H－1，2，3－トリアゾロ〔5，4－c〕〔1〕ベンゾアゼピン（55mg，41.0%）を得た。

#### 実施例 11

7－ホルミル－4（5H），10－ジオキソ－1H－1，2，3－トリアゾロ〔4，5－c〕〔1〕ベンゾアゼピン

（a） アルゴン雰囲気下、－78℃で、ジイソプロピルアミン（4.7ml，33.6mmol）のテトラヒドロフラン（80ml）溶液に、1.56Nブチルリチウム（19.6ml，30.6mmol）を加え、30分間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル（2.8ml，27.6mmol）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液と、4－ジメトキシメチル－2－ニトロベンズアルデヒド（4.2g，18.5mmol）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液とを順に加え、－78℃でさらに30分間攪拌した。反応

液に酢酸（3.5 ml, 61.1 mmol）、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-(4-ジメトキシメチル-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートを得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(4-ジメトキシメチル-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートをトルエン（80 ml）に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド（9.1 g, 55.5 mmol）を加え、反応液を100℃で15時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1～1：1）により精製して、エチル 4-(ヒドロキシ-(4-ジメトキシメチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート（a-1：低極性の生成物（LP））と、エチル 5-(ヒドロキシ-(4-ジメトキシメチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート（a-2：高極性の生成物（MP））との1：1の混合物（8.62 g, 95.7%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.34 (3/2 H, t), 1.39 (3/2 H, t), 3.287 (3/2 H, s), 3.293 (3/2 H, s), 3.34 (3/2 H, s), 3.35 (3/2 H, s), 3.67 (3/2 H, s), 3.78 (3/2 H, s), 3.67 ~ 4.43 (2 H, m), 5.34 (1/2 H, s), 5.48 (1/2 H, s), 5.51 (1 H, s), 5.52 (1/2 H, d), 5.72 (1/2 H, d), 5.80 (1/2 H, d), 5.83 (1/2 H, d), 6.41 (1/2 H, d), 6.60 (1 H, d), 6.83 ~ 6.95 (3/2 H, m), 6.84 (1 H, d), 7.07 (1 H, d), 7.22 (1 H, d), 7.75 ~ 7.78 (1/2 H, m), 7.92 (1/2 H, s), 7.92 ~ 7.78 (1/2 H, m), 8.15 (1/2 H, s)

EIMS :  $m/z$  486 ( $\text{M}^+$ ).

(b) 前記 (a) の操作で得られた化合物 a-1 と化合物 a-2 との 1 : 1 の混合物 (13.1 g, 27.0 mmol) の塩化メチレン (260 ml) 溶液に、二酸化マンガン (53.0 g) を2回に分けて加え、室温で15時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、塩化メチレンで洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン :

酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 1) により精製して、トルエン : 酢酸エチル = 9 : 1 の溶出部より褐色油状のエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (4 - ジメトキシメチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (b - 1 : L P) (4.86 g, 37.2%) を得、さらにトルエン : 酢酸エチル = 1 : 1 の溶出部より無色結晶状粉末のエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (4 - ジメトキシメチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (b - 2 : M P) (6.27 g, 48.0%) を得た。

b - 1 (L P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.36 (3 H, t), 3.36 (6 H, s), 3.77 (3 H, s), 4.41 (2 H, q), 5.51 (1 H, s), 5.71 (2 H, s), 6.85 (2 H, d), 7.24 (2 H, d), 7.61 (1 H, d), 7.85 (1 H, d), 8.27 (1 H, s).  
 S I M S :  $m/z$  485 ( $M^+ + 1$ ).

b - 2 (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.14 (3 H, s), 3.34 (6 H, s), 3.77 (3 H, s), 4.04 (2 H, q), 5.50 (1 H, s), 5.81 (2 H, s), 6.85 (2 H, d),



7. 31 (1 H, d), 7. 37 (2 H, d), 7. 75 (1 H, d), 8. 15 (1 H, s).

SIMS: m/z 485 ( $M^+ + 1$ ).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-ジメトキシメチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1) (14.11 g, 29.1 mmol) のテトラヒドロフラン (120 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (60 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、無色結晶状粉末の1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-ジメトキシメチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1': LP) を得た。次いで、これをエタノール (300 ml) と酢酸エチル (300 ml) との混合溶媒に溶かし、10% パラジウム炭素 (1.17 g) を加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、濾液を減圧濃縮し析出物を濾取することにより、黄色結晶状粉末の4-(2-アミノ-4-ジメトキシメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1: LP) (9.82 g, 79.1%) を得た。

c - 1' (L P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.39 (6 H, s), 3.78 (3 H, s), 5.55 (1 H, s), 6.03 (2 H, s), 6.85 (2 H, d), 7.40 (2 H, d), 7.59 (1 H, d), 7.93 (1 H, d), 8.39 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  457 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

c - 1 (L P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.39 (6 H, s), 3.78 (3 H, s), 5.96 (2 H, s), 6.88 (2 H, d), 7.23 (1 H, d), 7.41 (2 H, d), 7.79 (1 H, s), 8.17 (1 H, d).

同様に、前記 (b) で得られたエチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-ジメトキシメチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b - 2) (1.49 g, 3.08 mmol) を、テトラヒドロフラン (12 ml) 溶液中において 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) で、室温下 2 時間加水分解することにより、無色結晶状粉末の 1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-ジメトキシメチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c - 2' : MP) を得た。

さらに、これをメタノール (150 ml) に溶解し、

10%パラジウム炭素(1.60 mg)を用いて、水素雰囲気下、室温で3時間接触還元することにより、黄色結晶状粉末の5-(2-アミノ-4-ジメトキシメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(c-2:MP)(1.10 g, 83.8%)を得た。

c-2' (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.34 (6H, s), 3.80 (3H, s), 5.52 (1H, s), 5.84 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.44 (1H, d), 7.83 (1H, d), 8.21 (1H, s).

FDM S : m/z 456 ( $m^+$ )

c-2 (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.29 (6H, s), 3.67 (3H, s), 5.3~5.5 (2H, m), 6.41 (1H, d), 6.65 (2H, d), 6.78 (1H, s), 7.05 (2H, d).

SIMS : m/z 427 ( $M^+ + 1$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、4-(2-アミノ-4-ジメトキシメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(c-1)(98.6 mg, 0.231 mmol)の

塩化メチレン (2 ml) 溶液に、氷冷下で、トリブチルアミン (0.115 ml, 0.483 mmol)、2-フルオロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート (146 mg, 0.515 mmol)、3,4-ジヒドロ-2 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-オン (85 mg, 0.574 mmol) を順に加え、1時間攪拌した。

反応混合物にクロロホルムと水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製して、黄色結晶状粉末の 3-(4-メトキシベンジル)-7-ジメトキシメチル-4 (5 H), 10-ジオキソ-3 H-1, 2, 3-トリアゾロ [5, 4-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1 : LP) (34.4 mg, 36.5%) を得た。

d-1 (LP) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.33 (6 H, s), 3.72 (3 H, s), 5.47 (1 H, s), 6.07 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.30 (2 H, d), 7.3~7.5 (1 H, m), 7.61 (1 H, s), 8.23 (1 H, d)

, 11.51 (1 H, b r s) .

S I M S : m / z 409 ( $M^+ + 1$ ) .

また、上記と同様にして、前記 (c) で得られた化合物、5 - (2 - アミノ - 4 - ジメトキシメチルベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (c - 2) (2.93 g,

6.87 mmol) から、黄色結晶状粉末の 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - ジメトキシメチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (d - 2 : M P) (1.21 g, 43.1%) を得た。

d - 2 (M P) ;

<sup>1</sup> H - N M R (D M S O - d<sub>6</sub>) :  $\delta$  3.27 (6 H, s), 3.71 (3 H, s), 5.46 (1 H, s), 5.99 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.27 ~ 7.30 (3 H, m), 7.61 (1 H, s), 8.18 (1 H, d), 11.36 (1 H, s) .

(e) 3 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - ジメトキシメチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (d - 1) (311 mg, 0.760 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、1 N 塩酸 (10 ml) を加え、室温で 19 時間攪拌した。反応液を酢

酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。析出した沈澱を濾取しジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 7-ホルミル-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキサ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン (e-1: LP) (253 mg, 91.9%) を得た。

e-1: (LP)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.72 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.80 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.39 (1H, d), 10.07 (1H, s), 11.73 (1H, s)

また、上記と同様にして、前記 (d) で得られた化合物 1-(4-メトキシベンジル)-7-ジメトキシメチル-4(5H), 10-ジオキサ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (d-2) (1.39 g, 3.40 mmol) から、黄色結晶状粉末の 7-ホルミル 1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキサ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (e-2:

M P) (1.07 g, 86.9%) を得た。

e - 2 : (M P)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.72 (3 H, s), 5.98 (2 H, s), 6.91 (2 H, d), 7.31 (2 H, d), 7.74 (1 H, d), 8.03 (1 H, s), 8.32 (1 H, d), 10.06 (1 H, s), 11.60 (1 H, s).

EIMS :  $m/z$  362 ( $M^+$ ).

(f) 7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (31.2 mg, 0.0861 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、60℃で1.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去した後、析出した沈澱を濾取し酢酸エチルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物 7-ホルミル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (11.2 mg, 53.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.77 (1 H, dd), 8.07 (1 H, d), 8.45 (1 H, d), 10.07 (1 H, s), 11.65 (1 H, s).

EIMS :  $m/z$  242 ( $M^+$ ).

実施例 1 2

7-エチル-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (1.64 g, 4.66 mmol) をテトラヒドロフラン (30 ml) に懸濁させ、カリウム *tert*-ブトキシド (473 mg, 4.22 mmol) を加えた。室温で15分間攪拌した後、反応液に7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (303 mg, 0.836 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液を加え、さらに室温で30分間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。析出した沈澱を濾取しジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-7-ビニル-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (245 mg, 81.3%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.71 (3 H, s), 5.54 (1 H, d), 6.00 (2 H,



s), 6.02 (1 H, d), 6.77 (1 H, d),  
 d), 6.90 (2 H, d), 7.29 (2 H, d),  
 , 7.46 (1 H, dd), 7.57 (1 H, d),  
 8.15 (1 H, d), 11.31 (1 H, s).  
 E I M S : m / z 360 (M<sup>+</sup>).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-ビニル-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(1.60g, 4.44mmol)を酢酸(500ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(160mg)を加え、水素雰囲気下、室温で13時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の7-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(1.44g, 89.5%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.20 (3 H, t), 2.66 (2 H, q), 3.71 (3 H, s), 6.00 (2 H, s), 6.90 (2 H, d),  
 , 7.17 (1 H, d), 7.28 (2 H, d),  
 7.38 (1 H, s), 8.10 (1 H, d),  
 11.27 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  363 ( $M^+ + 1$ ).

(c) 前記 (b) で得られた 7-エチル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (1.42 g, 3.92 mmol) に、アニソール (40 ml) とトリフルオロ酢酸 (160 ml) とを加え、70℃で2.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物 7-エチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (927 mg, 97.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.21 (3H, t), 2.67 (2H, q), 7.20 (2H, d), 7.42 (1H, s), 8.22 (2H, s), 11.30 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  243 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 13

4(5H), 10-ジオキソ-7-ビニル-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

実施例 12. (a) で得た、1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-ビニル-1

H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベン  
ゾアゼピン ( 1 2 0 m g , 0 . 3 3 2 m m o l ) に、  
アニソール ( 1 . 5 m l ) とトリフルオロ酢酸 ( 6 m l )  
とを加え、6 0 °C で 2 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下  
留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで  
洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物 : 4  
( 5 H ) , 1 0 - ジオキソー 7 - ビニル - 1 H - 1 , 2 ,  
3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン  
( 8 1 m g , 1 0 0 % ) を得た。

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : δ 5 . 5 4 ( 1  
H , d ) , 6 . 0 2 ( 1 H , d ) , 6 . 7 8 ( 1 H ,  
d d ) , 7 . 4 9 ( 1 H , d ) , 7 . 6 2 ( 1 H ,  
d ) , 8 . 2 8 ( 1 H , d ) , 1 1 . 3 6 ( 1 H ,  
s ) .

S I M S : m / z 2 4 1 ( M <sup>+</sup> + 1 ) .

以下の実施例 1 4 ~ 1 5 に示されるように、7 位の置  
換基がプロピル基、オクチル基の化合物を、相当する試  
薬を用いて、前記の実施例 1 2 と同様の方法で合成した。

#### 実施例 1 4

4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソー 7 - プロピル - 1 H - 1 ,  
2 , 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピ  
ン

7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4  
(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリア  
ゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(154mg,  
0.425mmol)から、メチルトリフェニルホス  
ホニウムブロミドに代えてエチルトリフェニルホスホニ  
ウムブロミドを用いた以外は、実施例12と同様の反応、  
および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) 1-(4-メトキシベンジル)-4(5H),  
10-ジオキソ-7-((E)-1-プロペニル)-1  
H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベン  
ゾアゼピンと1-(4-メトキシベンジル)-4(5H)  
, 10-ジオキソ-7-((Z)-1-プロペニル)-  
1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベ  
ンゾアゼピンの1:1の混合物(85mg, 53.5  
%) :

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.90~1.  
94 (3H, m), 3.71 (3H, s), 6.00  
(2H, s), 6.0~6.1 (1/2H, m),  
6.4~6.6 (3/2H, m), 6.90 (2H,  
d), 7.23 (1/2H, d), 7.28 (2H,  
d), 7.38 (1/2H, d), 7.45 (1/  
2H, s), 7.53 (1/2H, s), 8.11  
(1/2H, d), 8.15 (1/2H, d), 1  
1.29 (1/2H, s), 11.37 (1/2H,

d) .

E I M S :  $m/z$  374 ( $M^+$ ) .

(b) 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H) ,  
10 - ジオキソ - 7 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト  
リアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 83 m  
g , 96 . 7 % ) :

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0 . 90 ( 3  
H , t ) , 1 . 61 ( 2 H , q q ) , 2 . 61  
( 2 H , t ) , 3 . 71 ( 3 H , s ) , 6 . 00  
( 2 H , s ) , 6 . 90 ( 2 H , d ) , 7 . 16  
( 1 H , d ) , 7 . 28 ( 2 H , d ) , 7 . 35  
( 1 H , s ) , 8 . 10 ( 1 H , d ) , 11 . 26  
( 1 H , s ) .

E I M S :  $m/z$  376 ( $M^+$ ) .

(c) 標記化合物、4 (5 H) , 10 - ジオキソ -  
7 - プロピル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5  
- c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 49 m g , 86 . 2 % )  
:

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0 . 92 ( 3  
H , t ) , 1 . 63 ( 2 H , q q ) , 2 . 62  
( 3 H , t ) , 7 . 19 ( 1 H , d ) , 7 . 39  
( 1 H , s ) , 8 . 22 ( 1 H , d ) , 11 . 30  
( 1 H , s ) .

E I M S :  $m/z$  256 ( $M^+$ ) .

実施例 1 5

7 - オクチル - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 ,  
2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピ  
ン

7 - ホルミル - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4  
 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリア  
 ゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 1 5 0 m g ,  
 0 . 4 1 4 m m o l ) から、メチルトリフェニルホス  
 ホニウムブロミドに代えてヘプチルトリフェニルホスホ  
 ニウムブロミドを用いた以外は、実施例 1 2 と同様の反  
 応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

( a ) 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 7 - ( ( E )  
 - 1 - オクテニル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1  
H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベン  
 ゾアゼピンと、1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 7 -  
 ( ( Z ) - 1 - オクテニル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオ  
 キソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ]  
 [ 1 ] ベンゾアゼピンの 5 : 1 の混合物 ( 1 2 1 m g ,  
 6 5 . 8 % ) :

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : δ 0 . 8 7 ( 3  
 H , t ) , 1 . 2 ~ 1 . 4 ( 6 H , m ) , 1 . 4 0  
 ~ 1 . 4 6 ( 2 H , m ) , 2 . 3 0 ~ 2 . 3 7 ( 2 H ,  
 m ) , 3 . 7 1 ( 3 H , s ) , 5 . 8 3 ~ 5 . 9 0

(1 H, m), 6.00 (2 H, s), 6.42  
 (5 / 6 H, d), 6.49 ~ 6.56 (1 / 6 H,  
 m), 6.90 (2 H, d), 7.19 (5 / 6 H,  
 d), 7.28 (2 H, d), 7.38 (1 / 6 H,  
 d), 7.46 (1 / 6 H, s), 7.49 (5 /  
 6 H, s), 8.11 (1 / 6 H, d), 8.14  
 (5 / 6 H, d), 11.37 (1 H, s).

SIMS: m/z 445 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 1-(4-メトキシベンジル)-7-オクチ  
 ル-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-  
 トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (10  
 8 mg, 89.2%):

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0.84 (3  
 H, t), 1.2 ~ 1.6 (12 H, m), 2.5  
 9 ~ 2.64 (2 H, m), 3.71 (3 H, s),  
 6.00 (2 H, s), 6.90 (2 H, d),  
 7.15 (1 H, d), 7.28 (2 H, d), 7.  
 36 (1 H, s), 8.09 (1 H, d), 11.  
 25 (1 H, s).

SIMS: m/z 447 ( $M^+ + 1$ ).

(c) 標記化合物 7-オクチル-4 (5 H), 10  
 -ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-  
 c] [1] ベンゾアゼピン (55 mg, 70.1%):

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0.85 (3 H, t), 1.2 ~ 1.7 (12 H, m), 2.60 ~ 2.65 (2 H, m), 7.17 (1 H, d), 7.39 (1 H, s), 7.50 (1 H, d), 11.21 (1 H, s).  
 SIMS :  $m/z$  327 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 16

7-(2-メトキシカルボニル-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 7-ホルミル-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン (341 mg, 0.941 mmol) をトルエン (60 ml) に懸濁させ、メチルトリフェニルホスホラニリデン酢酸メチル (397 mg, 1.10 mmol) を加えた。反応液を 80℃ で 6 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 7-(2-メトキシカルボニル-(E)-エテニル)-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン (a-1 : LP) (288 mg, 73.2 %) を



得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.72 (3 H, s), 3.76 (3 H, s), 6.08 (2 H, s), 6.72 (1 H, d), 6.91 (2 H, d), 7.31 (2 H, d), 7.61 (1 H, d), 7.72 (1 H, d), 7.73 (1 H, s), 8.23 (1 H, d), 11.52 (1 H, s).

また、出発原料として7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンを用い、上記と同様に処理して、黄色結晶状粉末の7-(2-メトキシカルボニル-(E)-エテニル)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (a-2 : MP) (148 mg, 81.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.76 (3 H, s), 3.71 (3 H, s), 5.99 (2 H, s), 6.73 (1 H, d), 6.90 (2 H, d), 7.29 (2 H, d), 7.59 (1 H, d), 7.67 (1 H, dd), 7.73 (1 H, d), 8.17 (1 H, d), 11.37 (1 H, s).

ELMS :  $m/z$  418 ( $M^+$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 7-(2-メトキシカルボニル-(E)-エテニル)-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン (a-1: LP) (1.50 g, 3.59 mmol) に、アニソール (15 ml) とトリフルオロ酢酸 (60 ml) を加え、65℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物 7-(2-メトキシカルボニル-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (866 mg, 80.9%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.76 (3H, s), 6.73 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.76 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.42 (1H, s).  
SIMS: m/z 299 (M<sup>+</sup>+1).

また、前記 (a) で得られた 7-(2-メトキシカルボニル-(E)-エテニル)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (a-2: MP) (31.7 mg, 0.0758 mmol)

o 1) を出発原料として、上記と同様に脱保護反応することにより、同一の標記化合物 (21.8 mg, 96.5%) を得ることができる。

### 実施例 17

7-(2-メトキシカルボニルエチル)-4(5H),  
10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,  
5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 7-(2-メトキシカルボニル-(E)-エテニル)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン (116 mg, 0.276 mmol) を、酢酸 (100 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (12 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 14.5 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、溶媒を留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 7-(2-メトキシカルボニルエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (93.5 mg, 80.6%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.68 (2H, t), 2.90 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.99 (2H, s)

, 6.90 (2 H, d), 7.19 (1 H, d),  
 7.28 (2 H, d), 7.36 (1 H, s),  
 8.09 (1 H, d), 11.27 (1 H, s).

SIMS:  $m/z$  421 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 7-(2-メトキシカルボニルエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-4-(5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (93.5 mg, 0.222 mmol) に、トリフルオロ酢酸 (4 ml) を加え、60℃で4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物: 7-(2-メトキシカルボニルエチル)-4-(5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (64.8 mg, 97.2 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.70 (2 H, t), 2.92 (2 H, t), 3.60 (3 H, s), 7.22 (1 H, d), 7.41 (1 H, s), 8.22 (1 H, d), 11.33 (1 H, s).

SIMS:  $m/z$  301 ( $M^+ + 1$ )

### 実施例 18

7 - (2 - カルボキシー (E) - エテニル) - 4 (5 H)  
, 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 7 - (2 - メトキシカルボニル - (E) - エテニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (288 mg, 0.689 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 ml) を加え、室温で 21 時間攪拌した。反応中に析出した結晶状の粉末を濾取して、7 - (2 - カルボキシー (E) - エテニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピンのナトリウム塩 (291 mg, 99.1%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.70 (3 H, s), 6.16 (2 H, s), 6.41 (1 H, d), 6.87 (2 H, d), 7.02 (1 H, d), 7.05 (1 H, d), 7.18 (1 H, s), 7.29 (2 H, d), 8.03 (1 H, d).

(b) 上記 (a) で得られた 7 - (2 - カルボキシー (E) - エテニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピンのナトリ

ウム塩 (291 mg, 0.683 mmol) に、アニソール (3 ml) とトリフルオロ酢酸 (12 ml) とを加え、65℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物：7-(2-カルボキシ(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(146 mg, 75.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6.63 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.67 (1H, d), 7.76 (1H, s), 8.30 (1H, d), 11.41 (1H, s), 12.73 (1H, s)

SIMS :  $m/z$  285 ( $M^+ + 1$ ).

以下の実施例19～20に示されるように、7位の置換基が2-シアノ-(E)-エテニル基、2-シアノ-(Z)-エテニル基および3-オキソ-(E)-ブテニル基の化合物を、相当する試薬を用いて、前記の実施例16と同様の方法で合成した。

#### 実施例 19

7-(2-シアノ-(E)-エテニル)-4(5H),

10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン、および 7 - (2 - シアノ - (Z) - エテニル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピンの 3 : 1 の混合物

トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチルに代えてトリフェニルホスホラニリデンアセトニトリルを用いた以外は、実施例 16 と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) 7 - (2 - シアノ - (E) - エテニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピンおよび 7 - (2 - シアノ - (Z) - エテニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピンの 3 : 1 の混合物、黄色結晶状粉末 (166 mg, 79.2%) ;

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 3.72 (3 H, s), 6.07 (2 H, s), 6.13 (1 / 4 H, d), 6.57 (3 / 4 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.31 (2 H, d), 7.50 (1 / 4 H, d), 7.63 ~ 7.74 (7 / 4 H, m), 7.71 (3 / 4 H, d), 7.80 (1 / 4 H, s), 8.24 (3 / 4 H, d), 8.31

( 1 / 4 H , d ) , 1 1 . 6 0 ( 3 / 4 H , s ) ,  
1 1 . 7 1 ( 1 / 4 H , s ) .

( b ) 標記化合物 7 - ( 2 - シアノ - ( E ) - エテ  
ニル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 ,  
3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンお  
よび 7 - ( 2 - シアノ - ( Z ) - エテニル ) - 4 ( 5 H )  
, 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 ,  
5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンの 3 : 1 の混合物、黄色  
結晶状粉末 ( 7 9 . 8 m g , 8 3 . 4 % ) ;

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : δ 6 . 1 2 ( 1  
/ 4 H , d ) , 6 . 5 5 ( 3 / 4 H , d ) , 7 . 4  
8 ( 1 / 4 H , d ) , 7 . 6 1 ( 3 / 4 H , d ) ,  
7 . 6 5 ~ 7 . 7 1 ( 1 H , m ) , 7 . 7 9 ( 1 / 4  
H , s ) , 8 . 2 9 ( 3 / 4 H , d ) , 8 . 3 6  
( 1 / 4 H , d ) , 1 1 . 4 6 ( 3 / 4 H , s ) ,  
1 1 . 5 9 ( 1 / 4 H , s ) .

F D M S : m / z 2 6 5 ( M <sup>+</sup> ) .

## 実施例 2 0

7 - ( 3 - オキソ - ( E ) - ブテニル ) - 4 ( 5 H ) ,  
1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 ,  
5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

トリフェニルホスホラニリデン酢酸メチルに代えてト  
リフェニルホスホラニリデン - 2 - プロパノンを用いた



以外は、実施例 16 と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) 7 - (3 - オキソ - (E) - ブテニル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c]

[1] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (171 mg, 80.2%) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.38 (3 H, s), 3.72 (3 H, s), 6.07 (2 H, s), 6.86 (1 H, d), 6.91 (2 H, d), 7.31 (2 H, d), 7.58 (1 H, d), 7.68 (1 H, d), 7.75 (1 H, s), 8.25 (1 H, d), 11.55 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  403 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 標記化合物 : 7 - (3 - オキソ - (E) - ブテニル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (105 mg, 87.5%) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.39 (3 H, s), 6.87 (1 H, d), 7.58 (1 H, d), 7.67 (1 H, d), 7.80 (1 H, s), 8.32 (1 H, d), 11.43 (1 H, s).

実施例 2 1

7-イソプロピル-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H  
-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾ  
アゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ で、7-ホルミル-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (29.6 mg, 0.0817 mmol) を、テトラヒドロフラン (4 ml) に懸濁させ、1.06 N メチルマグネシウムブロミド (0.1 ml, 0.106 mmol) を加えた。室温で2時間攪拌した後、再び反応液を $-78^{\circ}\text{C}$ とし、1.06 N メチルマグネシウムブロミド (0.125 ml, 0.133 mmol) を追加した。さらに室温で14.5時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) により精製し、黄色結晶状粉末の7-(1-ヒドロキシエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (29 mg, 93.8 mmol) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.33 (3 H, d), 3.71 (3 H, s), 4.76 (1 H, m), 5.45 (1 H, d), 5.99 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.27 (1 H, d), 7.28 (2 H, d), 7.75 (1 H, s), 8.12 (1 H, d), 11.31 (1 H, s).  
 SIMS :  $m/z$  379 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 7-(1-ヒドロキシエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (87 mg, 0.230 mmol) を、アセトン (40 ml) に溶解させ、活性二酸化マンガン (249 mg) を加えた。室温で3時間攪拌した後、活性二酸化マンガン (490 mg) を追加し、さらに14.5時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、濾液を減圧濃縮した。析出した沈澱を濾取して、黄色結晶状粉末の7-アセチル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (77.5 mg, 89.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.62 (3 H, s), 3.71 (3 H, s), 5.98 (2 H, s), 6.91 (2 H, d), 7.30 (2 H, d), 7.77 (1 H, dd), 8.15 (1 H, d),

8. 26 (1 H, d), 11. 47 (1 H, s).

(c) アルゴン雰囲気下、0℃で、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (162 mg, 0. 453 mmol) をテトラヒドロフラン (3 ml) に懸濁させ、カリウム *tert*-ブトキシド (48. 1 mg, 0. 429 mmol) を加えた。室温で15分間攪拌した後、7-アセチル-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (27. 7 mg, 0. 0736 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液を加え、さらに室温で1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 40 : 1) により精製して、黄色結晶状粉末の7-イソプロペニル-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (16. 0 mg, 58. 1%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2. 13 (3 H, s), 3. 71 (3 H, s), 5. 34 (1 H,

s), 5.65 (1 H, s), 6.00 (2 H, s),  
 6.90 (2 H, d), 7.29 (2 H, d),  
 7.49 (1 H, d), 7.70 (1 H, s),  
 8.14 (1 H, d), 11.29 (1 H, s).  
 SIMS: m/z 375 ( $M^+ + 1$ ).

(d) 7-イソプロペニル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (186 mg, 0.497 mmol) を、酢酸 (250 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (21.2 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で29時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、溶媒を留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の7-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (127 mg, 67.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.22 (6 H, d), 2.93 (1 H, q), 3.71 (3 H, s), 6.00 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.22 (1 H, d), 7.28 (2 H, d), 7.43 (1 H, s), 8.11 (1 H, d), 11.26 (1 H, s).

SIMS: m/z 377 ( $M^+ + 1$ ).

(e) 7-イソプロピル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (127 mg, 0.337 mmol) に、アニソール (1 ml) とトリフルオロ酢酸 (4 ml) とを加え、60℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物：7-イソプロピル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (79 mg, 91.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.23 (6H, s), 2.92 (1H, q), 7.21 (1H, d), 7.45 (1H, s), 8.22 (1H, d), 11.06 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  257 ( $M^+ + 1$ ).

## 実施例 22

7-アセチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

7-アセチル-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (107 mg,

0.284 mmol) に、アニソール (1 ml) とトリフルオロ酢酸 (4 ml) とを加え、60℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物：7-アセチル-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (73 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.63 (3 H, s), 7.80 (2 H, d), 8.19 (1 H, s), 8.39 (1 H, d), 11.55 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  257 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 23

7-メトキシメチル-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 1-(4-メトキシベンジル)-7-ジメトキシメチル-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (409 mg, 1.0 mmol) の酢酸 (40 ml) 溶液に、10%パラジウム炭素 (40 mg) を加えて、水素雰囲気下、室温で20時間攪拌した。反応液をセラ

イトで濾過後、濾液を減圧濃縮した。次いで、得られた析出物をテトラヒドロフラン（60 ml）に溶解し、1 N 塩酸（10 ml）を加え、室温で16時間攪拌した。この反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣を塩酸で処理した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）により精製して、黄色粉末の1-（4-メトキシベンジル）-7-メトキシメチル-4（5H），10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン（68 mg，18.0%）と、黄色結晶状粉末の7-ホルミル-1-（4-メトキシベンジル）-4（5H），10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン（265 mg，73.2%）とを得た。

1-（4-メトキシベンジル）-7-メトキシメチル-4（5H），10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta$  3.34（3H，s），3.71（3H，s），4.49（2H，



s), 5.99 (2H, s), 6.90 (2H, d),  
 , 7.22 (1H, d), 7.28 (2H, d),  
 7.49 (1H, s), 8.15 (1H, d),  
 11.35 (1H, s).

EIMS: m/z 378 ( $M^+$ ).

(b) 1-(4-メトキシベンジル)-7-メトキシ  
 シメチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,  
 3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン  
 (28mg, 0.0743mmol)に、アニソール  
 (0.25ml)とトリフルオロ酢酸(1ml)とを加  
 え、60℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。  
 析出した沈殿を酢酸エチルで洗浄した後乾燥して、黄色  
 結晶状粉末の標記化合物: 7-メトキシシメチル-4(5  
 H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ  
 [4,5-c][1]ベンゾアゼピン(17.6mg,  
 91.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.35 (3  
 H, s), 4.51 (2H, s), 7.25 (1H,  
 d), 7.53 (1H, s), 8.28 (1H, d)  
 , 11.38 (1H, s).

SIMS m/z 259 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例 24

7-メトキシカルボニル-4(5H), 10-ジオキソ

－ 1 H － 1 , 2 , 3 － トリアゾロ [ 4 , 5 － c ] [ 1 ]  
ベンゾアゼピン

( a ) アルゴン雰囲気下、 $-70^{\circ}\text{C}$ で、プロピオール酸 *tert*-ブチル ( 3 . 5 4 m l , 2 5 . 8 1 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 6 0 m l ) 溶液に、2 . 0 M リチウムジイソプロピルアミドのヘプタノーテトラヒドロフラン－エチルベンゼン混合溶液 ( 1 3 . 0 m l , 2 6 m m o l ) を加え、3 0 分間攪拌した。次いで、この反応液を $-75^{\circ}\text{C}$ の4－メトキシカルボニル－2－ニトロベンズアルデヒド ( 4 . 5 g , 2 1 . 5 1 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 0 m l ) 溶液に加え、 $-75^{\circ}\text{C}$ でさらに5分間攪拌した。

反応液に、酢酸 ( 3 . 2 m l , 5 3 . 3 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 1 0 m l ) 溶液と水とを加えた後、酢酸エチル ( 4 0 0 m l ) で抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、褐色油状の *tert*-ブチル 4－ヒドロキシ－4－(4－メトキシカルボニル－6－ニトロフェニル)－2－ブチノエートの粗生成物 ( 7 . 6 5 5 g ) を得た。

得られた *tert*-ブチル 4－ヒドロキシ－4－(4－メトキシカルボニル－6－ニトロフェニル)－2－ブチノエート ( 7 . 6 5 5 g ) をトルエン ( 1 0 0 m

1) に溶解し、4-メトキシベンジルアジド (6.52 g, 40.0 mmol) を加え、100℃で6時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、褐色油状の tert-ブチル 4-(ヒドロキシー(4-メトキシカルボニル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1 : 低極性の生成物 (LP)) と、tert-ブチル 5-(ヒドロキシー(4-メトキシカルボニル-6-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2 : 高極性の生成物 (MP)) との 3 : 2 の混合物 (4.22 g, 42.3%) を得た。

a-1 (LP) と a-2 (MP) の 3 : 2 混合物 ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.54 (18 / 5 H, s), 1.56 (27 / 5 H, s), 3.63 (6 / 5 H, s), 3.78 (9 / 5 H, s), 3.95 (6 / 5 H, s), 3.98 (9 / 5 H, s), 5.46 (2 / 5 H, d), 5.73 (3 / 5 H, d), 5.80 (4 / 5 H, d), 6.45 (2 / 5 H, d), 6.55 (2 / 5 H, d), 6.84 (3 / 5 H, d), 6.92 (6 / 5 H, d), 7.

0 2 ( 4 / 5 H , d ) , 7 . 1 6 ( 6 / 5 H , d ) ,  
 7 . 7 6 ( 1 H , d d ) , 8 . 1 1 ( 3 / 5 H , d )  
 , 8 . 3 4 ( 2 / 5 H , d ) , 8 . 3 6 ( 2 / 5 H ,  
 d ) , 8 . 3 9 ( 3 / 5 H , d ) , 8 . 7 1 ( 3 /  
 5 H , d ) .

S I M S : m / z 4 9 9 ( M <sup>+</sup> + 1 ) .

( b ) 前記 ( a ) で得られた化合物 a - 1 と化合物 a - 2 の 3 : 2 の混合物 ( 4 . 6 5 g , 9 . 3 3 m m o l ) の塩化メチレン ( 1 0 0 m l ) 溶液に、二酸化マンガンを ( 1 2 g ) を 2 回に分けて加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、塩化メチレン ( 8 0 m l ) で洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1 ) により精製して、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 の溶出部より淡褐色油状の t e r t - ブチル 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 4 - メトキシカルボニル - 6 - ニトロベンゾイル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート ( b - 1 : L P ) ( 2 . 1 6 g , 4 6 . 6 % ) を得、さらにヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1 の溶出部より淡褐色結晶状粉末の t e r t - ブチル 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 4 - メトキシカルボニル - 6 - ニトロベンゾイル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート ( b - 2 : M P ) ( 0 . 6 8 g , 1

4.7%)を得た。

b-1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.57 (9H, s), 3.79 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.70 (2H, s), 6.86 (2H, d), 7.25 (2H, d), 7.67 (1H, d), 8.41 (1H, dd), 8.82 (1H, d).  
SIMS :  $m/z$  497 ( $M^+ + 1$ ).

b-2 (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.31 (9H, s), 3.78 (3H, s), 4.01 (3H, s), 5.85 (2H, s), 6.85 (2H, d), 7.35 (2H, d), 7.37 (1H, d), 8.30 (1H, dd), 8.67 (1H, d).  
SIMS :  $m/z$  497 ( $M^+ + 1$ ).

(c) 前記(b)で得られたtert-ブチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メトキシカルボニル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート(b-1) (1.96g, 3.95mmol)の塩化メチレン(20ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(6.1ml, 79.2mmol)を加え、氷冷下で3.0分間、さらに5~10℃で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100ml)と冷水(80ml)とで希釈した。有機層を水で洗浄した

後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（150 ml）で抽出した。

次いで、この水層を塩酸酸性とし、酢酸エチル（400 ml）で抽出した。抽出層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、ジエチルエーテルを加えた。析出物を濾取して、無色結晶状粉末の1-（4-メトキシベンジル）-4-（4-メトキシカルボニル-6-ニトロベンゾイル）-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸（c-1' : LP）（1.51 g, 86.8%）を得た。

c-1'（LP）；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  3.74（3H, s）, 3.96（3H, s）, 5.71（2H, s）, 6.92（2H, d）, 7.23（2H, d）, 7.89（1H, d）, 8.43（1H, dd）, 8.61（1H, d）.

SI MS:  $m/z$  441 ( $M^+ + 1$ ).

次いでこの化合物（c-1'）（1.48 g, 3.36 mmol）をエタノール（40 ml）と酢酸エチル（40 ml）との混液に溶かし、10%パラジウム炭素（180 mg）を加え、水素雰囲気下、室温で7時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、濾液を減圧濃縮した。ジエチルエーテル：イソプロピルエーテル = 1 : 1（20 ml）を加え、析出物を濾取して、橙色結晶状

粉末の 4 - ( 2 - アミノ - 4 - メトキシカルボニルベン  
ゾイル ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 3  
- トリアゾール - 5 - カルボン酸 ( c - 1 : L P ) ( 1 .  
3 0 7 g , 9 4 . 8 % ) を得た。

c - 1 ( L P ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  3 . 7 8 ( 3 H ,  
s ) , 3 . 9 4 ( 3 H , s ) , 6 . 0 5 ( 2 H , s )  
, 6 . 8 6 ( 2 H , d ) , 7 . 3 1 ( 1 H , dd ) ,  
7 . 4 2 ( 1 H , d ) , 7 . 4 5 ( 2 H , d ) ,  
8 . 7 0 ( 1 H , d ) .

SIMS :  $m/z$  411 (  $\text{M}^+ + 1$  ) .

同様に、前記 ( b ) で得られた *tert*-ブチル 1  
- ( 4 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 4 - メトキシカル  
ボニル - 6 - ニトロベンゾイル ) - 1 , 2 , 3 - トリア  
ゾール - 4 - カルボキシレート ( b - 2 ) ( 6 6 0 m g ,  
1 . 3 3 m m o l ) を塩化メチレン ( 7 m l ) 溶液中  
で、トリフルオロ酢酸 ( 2 . 0 5 m l , 2 6 . 6 m m  
o l ) を加え、氷冷 1 時間、さらに 1 0 ~ 1 5 °C で 3 時  
間攪拌した。

反応液を酢酸エチル ( 8 0 m l ) と冷水 ( 5 0 m l )  
とで希釈した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水  
溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。ジエチルエーテル  
を加え、析出物を濾取して、淡褐色粉末の 1 - ( 4 - メ

トキシベンジル) - 5 - (4 - メトキシカルボニル - 6 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (c - 2' : M P) (360 mg, 61.5%) を得た。

c - 2' (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.74 (3 H, s), 3.96 (3 H, s), 5.71 (2 H, s), 6.92 (2 H, d), 7.23 (2 H, d), 7.88 (1 H, d), 8.43 (1 H, dd), 8.62 (1 H, d).

SIMS :  $m/z$  441 ( $M^+ + 1$ ).

次いで上記と同様に、化合物 (c - 2') (343 mg, 0.779 mmol) を酢酸エチル (15 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (35 mg) を用いて、水素雰囲気下、室温で8.5時間接触還元して、黄色結晶状粉末の5 - (2 - アミノ - 4 - メトキシカルボニルベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 (c - 2 : M P) (312 mg, 97.6%) を得た。

c - 2 (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  3.78 (3 H, s), 3.94 (3 H, s), 6.06 (2 H, s), 6.86 (2 H, d), 7.31 (1 H, dd), 7.44 (1 H, m), 7.45 (2 H, d),



8. 73 (1 H, d).

F D M S : m / z 410 ( $M^+$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、4-(2-アミノ-4-メトキシカルボニルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1) (410 mg, 1.0 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、トリブチルアミン (262  $\mu$ l, 1.1 mmol)、2-クロル-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート (360 mg, 1.2 mmol)、そして3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-2-オン (185 mg, 1.25 mmol) を順に加え、室温で5時間攪拌した。

反応混合物に塩化メチレンと水とを加え、氷冷下15分間攪拌した。析出した沈澱を濾取し、水、希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および塩化メチレンで洗浄した後乾燥して、淡黄色粉末の3-(4-メトキシベンジル)-7-メトキシカルボニル-4 (5 H), 10-ジオキソ-3 H-1,2,3-トリアゾロ [5,4-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1 : LP) (100 mg, 25.5%) を得た。

d-1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.72 (3 H, s), 3.91 (3 H, s), 6.08 (2 H,

s), 6.90 (2 H, d), 7.32 (2 H, d),  
 , 7.80 (1 H, d), 8.20 (1 H, s),  
 8.33 (1 H, d), 11.66 (1 H, s).  
 F D M S : m / z 392 ( $M^+$ ).

(e) 3-(4-メトキシベンジル)-7-メトキシカルボニル-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン(d-1) (90 mg, 0.23 mmol) にアニソール (0.2 ml) とトリフルオロ酢酸 (2.0 ml) とを加え、60℃で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、淡黄色粉末の標記化合物7-メトキシカルボニル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (65 mg, 100%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.91 (3 H, s), 7.79 (1 H, dd), 8.25 (1 H, d), 8.39 (1 H, d), 11.60 (1 H, br s).

S I M S : m / z 273 ( $M^+ - 1$ ).

## 実施例 25

7-ヒドロキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-

1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾア  
ゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ で、ジイソプロピルアミン (4.3 ml, 30.6 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、1.5 N ブチルリチウム (19.3 ml, 29.0 mmol) を加え、1 時間攪拌した。次いで、この反応液に、プロピオール酸エチル (2.4 ml, 23.7 mmol) と 4-メトキシメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (3.6 g, 17.0 mmol) のテトラヒドロフラン (35 ml) 溶液とを順に加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ でさらに 2 時間攪拌した。この反応液に、酢酸 (5.0 ml, 87.5 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシメトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (5.53 g) を得た。

得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(4-メトキシメトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートをトルエン (60 ml) に溶解し、これに 4-メトキシベンジルアジド (8.3 g, 50.9 mmol) を加え、 $100^{\circ}\text{C}$ で一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷

却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）により精製して、エチル ４－（ヒドロキシー（４－メトキシメトキシ－２－ニトロフェニル）メチル）－１－（４－メトキシベンジル）－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキシレート（a－１：低極性の生成物（LP））と、エチル ５－（ヒドロキシー（４－メトキシメトキシ－２－ニトロフェニル）メチル）－１－（４－メトキシベンジル）－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキシレート（a－２：高極性の生成物（MP））との１：１の混合物（６．２０ｇ， ７７％）を得た。

a－１（LP）と a－２（MP）の１：１混合物：

<sup>1</sup>H－NMR（CDCl<sub>3</sub>）：δ １．３４（３／２ H， t）， １．４０（３／２ H， t）， ３．４６（３／２ H， s）， ３．４９（３／２ H， s）， ３．６４（１／２ H， s）， ３．７０（３／２ H， s）， ３．７８（３／２ H， s）， ４．３５～４．４５（２ H， m）， ５．１５（１ H， s）， ５．２３（１ H， s）， ５．４３（１／２ H， d）， ５．５０（１／２ H， d）， ５．６８（１／２ H， d）， ５．７８（１／２ H， d）， ５．８３（１／２ H， d）， ６．３７（１／２ H， d）， ６．６３（１ H， d）， ６．８０（１／２ H， d）， ６．７８～６．８８（４ H， m）， ７．０６（１ H， d）， ７．２２

(1 H, d), 7.34 (1 / 2 H, dd), 7.50 (1 / 2 H, d), 7.70 (1 / 2 H, d), 7.81 (1 / 2 H, d).

E I M S : m / z 472 (M<sup>+</sup>).

(b) 前記(a)で得られた化合物 a-1 と化合物 a-2 の 1 : 1 の混合物 (6.00 g, 12.7 mmol) の塩化メチレン (120 ml) 溶液に、二酸化マンガンを (18 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ~ 1 : 1) により精製して、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 の溶出部より褐色油状のエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メトキシメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート

(b-1 : LP) (2.55 g, 43%) を得、さらにヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 の溶出部より褐色結晶状粉末のエチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-メトキシメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2 : MP) (3.16 g, 53%) を得た。

b-1 (LP) ;

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.35 (3 H, t), 3.51 (3 H, s), 3.79 (3 H, s)

, 4.40 (2 H, q), 5.29 (2 H, s),  
 5.72 (2 H, s), 6.86 (2 H, d),  
 7.24 (2 H, d), 7.37 (1 H, dd),  
 7.60 (1 H, d), 7.76 (1 H, d).

E I M S : m / z 470 ( $M^+$ ).

b - 2 (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.14 (3 H, t), 3.49 (3 H, s), 3.76 (3 H, s),  
 4.11 (2 H, q), 5.26 (2 H, s),  
 5.72 (2 H, s), 6.82 (2 H, d),  
 7.17 ~ 7.24 (2 H, m), 7.32 (2 H, d),  
 7.54 (1 H, d).

E I M S : m / z 470 ( $M^+$ ).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (4 - メトキシメトキシ - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (b - 1) (2.55 g, 5.42 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水を加えた。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、水、そして飽和食塩水で洗った。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (4

ーメトキシメトキシー２－ニトロベンゾイル）－１，２，  
 ３－トリアゾール－５－カルボン酸（c－１'：LP）  
 （２．２３ｇ， ９３％）を得た。次いで、このうち  
 ２．１８ｇ（４．９３mmol）をエタノール（１００  
 ml）、および酢酸エチル（５０ml）の混合溶媒に溶  
 かし、１０％パラジウム炭素（２６２mg）を加え、水  
 素雰囲気下、室温で５時間攪拌した。反応液をセライト  
 でろ過後、濾液を減圧濃縮することにより、４－（２－  
 アミノ－４－メトキシメトキシベンゾイル）－１－（４－  
 メトキシベンジル）－１，２，３－トリアゾール－５  
 －カルボン酸（c－１：LP）（１．８８ｇ， ９３％）  
 を得た。

c－１'（LP）；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  ３．５３（３H，  
 s）， ３．７７（３H，s）， ５．３２（２H，s），  
 ， ６．０２（２H，s）， ６．８４（２H，d），  
 ７．３９（２H，d）， ７．４３（１H，dd），  
 ７．５８（１H，d）， ７．８８（１H，d），  
 １４．１０（１H，brs）．

SIMS：  $m/z$  ４４３（ $M^+ + 1$ ）．

c－１（LP）；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  ３．４９（３H，  
 s）， ３．７８（３H，s）， ５．２２（２H，s），  
 ， ６．０４（２H，s）， ６．３１（１H，d），

6. 4 2 (1 H, d d), 6. 5 0 (2 H, b r s)  
 , 6. 8 6 (2 H, d), 7. 4 5 (2 H, d),  
 8. 7 4 (1 H, d)

S I M S : m / z 4 1 3 (M<sup>+</sup> + 1).

また、上記と同様に、前記 (b) で得られたエチル  
 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (4 - メトキシメ  
 トキシ - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリア  
 ザール - 4 - カルボキシレート (b - 2) (3. 1 6 g,  
 6. 7 2 m m o l) をテトラヒドロフラン (5 0 m l)  
 溶液中で、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 3 m l) に  
 より、室温で3時間加水分解して、1 - (4 - メトキシ  
 ベンジル) - 5 - (4 - メトキシメトキシ - 2 - ニトロ  
 ベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアザール - 4 - カルボ  
 ン酸 (c - 2' : M. P.) (2. 2 2 g, 7 5 %) を得  
 た。

さらに、このうち2. 1 9 g (4. 9 5 m m o l) を、  
 エタノール (1 0 0 m l)、および酢酸エチル (1 0 0  
 m l) の混合溶媒に溶解し、1 0 % パラジウム炭素 (2  
 6 3 m g) を用いて、水素雰囲気下、室温で一晩接触還  
 元することにより、5 - (2 - アミノ - 4 - メトキシメ  
 トキシベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) -  
 1, 2, 3 - トリアザール - 4 - カルボン酸 (c - 2 :  
 M. P.) (1. 9 5 g, 9 6 %) を得た。

c - 2' (M. P.) ;



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.49 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.27 (2H, s), 5.74 (2H, s), 6.86 (2H, d), 7.29 (1H, dd), 7.36 (1H, d), 7.40 (2H, d), 7.60 (1H, d).

SIMS :  $m/z$  443 ( $M^+ + 1$ ).

c-2 (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.46 (3H, s), 3.69 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.30 ~ 5.60 (2H, brs), 6.01 (1H, dd), 6.26 (1H, d), 6.59 (1H, d), 6.68 (2H, d), 7.07 (2H, d).

SIMS :  $m/z$  413 ( $M^+ + 1$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、4-(2-アミノ-4-メトキシメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1) (1.88g, 4.56mmol) の塩化メチレン (50ml) 溶液に、氷冷下で、トリブチルアミン (1.14ml, 4.78mmol)、2-フルオロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート (1.42g, 5.01mmol)、そして3,4-ジヒドロ-2-H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-2-オン (810mg, 5.47mmol) を順に

加えた。反応液を氷冷下で20分、さらに室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した沈澱を濾取した。沈澱を塩化メチレン、そして水で洗浄した後乾燥して、淡黄色結晶状粉末の3-(4-メトキシベンジル)-7-メトキシメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン(d-1: LP)(1.02g, 57%)を得た。

d-1 (LP) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.39 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.08 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.03 (1H, dd), 7.15 (1H, d), 7.30 (2H, d), 8.22 (1H, d), 11.42 (1H, s).

SIMS : m/z 395 (M<sup>+</sup> + 1).

また、上記と同様にして、前記(c)で得られた化合物、5-(2-アミノ-4-メトキシメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸(c-2)(1.95g, 4.72mmol)から、1-(4-メトキシベンジル)-7-メトキシメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(d-2: MP)(1.25g,

67%)を得た。

d-2 (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.39 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.29 (2H, s), 5.76 (2H, s), 6.90 (2H, d), 6.99 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.27 (2H, d), 8.14 (1H, d), 11.28 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  395 ( $M^+ + 1$ ).

(e) 3-(4-メトキシベンジル)-7-メトキシメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン(d-1) (901mg, 2.28mmol)の塩化メチレン(25ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(1.8ml)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、析出した沈殿を濾取し、乾燥して、淡黄色粉末の、7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(e) (737mg, 92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.74 (1H, dd), 6.87 (1H, d), 6.89 (2H, d), 7.26 (2H, d), 8.09 (1H, d)

, 10.91 (1 H, s), 11.23 (1 H, s)  
.

また、上記と同様に、前記 (d) で得られた化合物、  
1-(4-メトキシベンジル)-7-メトキシメトキシ  
-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリ  
アゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (d-2)  
(1.11 g, 2.81 mmol) の塩化メチレン  
(30 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.1 ml)  
を加えて脱保護し、同様に後処理することにより、上記  
と同一の化合物 (e) (847 mg, 86%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.70 (3  
H, s), 6.01 (2 H, s), 6.74 (1 H,  
dd), 6.86 (1 H, d), 6.89 (2 H,  
d), 7.26 (2 H, d), 8.09 (1 H, d)  
, 10.91 (1 H, s), 11.23 (1 H, s)  
.

EIMS : m/z 350 (M<sup>+</sup>).

(f) 7-ヒドロキシー-1-(4-メトキシベンジ  
ル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-  
トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (e)  
(100 mg, 0.285 mmol) に、アニソール  
(0.3 ml) とトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) とを  
加え、60℃で1.5時間攪拌した。その後溶媒を減圧

下留去した。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、白色粉末の標記化合物：7-ヒドロキシ-4 (5 H)，10-ジオキソ-1 H-1，2，3-トリアゾロ [4，5-c] [1] ベンゾアゼピン (51 mg，78%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  6.77 (1 H, dd)，6.91 (1 H, d)，8.20 (1 H, d)，10.85 (1 H, s)，11.26 (1 H, s)。

SIMS :  $m/z$  231 ( $M^+ + 1$ )。

#### 実施例 26

7-メトキシ-4 (5 H)，10-ジオキソ-1 H-1，2，3-トリアゾロ [4，5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H)，10-ジオキソ-1 H-1，2，3-トリアゾロ [4，5-c] [1] ベンゾアゼピン (30 mg，0.086 mmol) を、アセトン (1 ml)、および N，N-ジメチルホルムアミド (0.8 ml) の混合溶媒に溶かした。この溶液に、炭酸カリウム (14 mg，0.101 mmol) と、ヨウ化メチル (0.008 ml，0.129 mmol) とを加え、室温にて 4 時間攪拌した。反

応液に水を加え、析出した沈殿を濾取し、乾燥して、7-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H)-10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(20 mg, 65%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.90 (2H, d), 6.93 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.27 (2H, d), 8.16 (1H, d), 11.26 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  365 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 7-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H)-10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(a)(95 mg, 0.261 mmol)に、アニソール(0.05 ml)とトリフルオロ酢酸(2.0 ml)を加え、60℃で3時間攪拌した。その後溶媒を減圧留去した。析出した沈殿を濾取し、塩化メチレン、および水で洗浄した後乾燥して、淡黄色粉末の標記化合物：7-メトキシ-4(5H)-10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(54 mg, 85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.86 (3

H, s), 6.96 (1 H, dd), 7.12 (1 H, d), 8.27 (1 H, d), 11.29 (1 H, s).

SIMS: m/z 245 ( $M^+ + 1$ ).

ヨウ化メチルに代えて相当するアルキル化剤を用いた以外は実施例 26 と同様にして、実施例 25 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンから、以下の実施例 27 ~ 38 の化合物を合成した。

#### 実施例 27

7-エトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られらた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (300 mg, 0.856 mmol) を、アセトン (10 ml)、および N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合溶媒に溶かし、炭酸カリウム (142 mg, 1.027 mmol)、およびヨウ化エチル (0.10 ml, 1.25 mmol)

o 1) を加え、実施例 26 と同様の反応、および後処理により、7-エトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(261 mg, 81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.36 (3H, t), 3.71 (3H, s), 4.12 (2H, q), 6.01 (2H, s), 6.90 (2H, d), 6.91 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.27 (2H, d), 8.15 (1H, d), 11.24 (1H, s).

EIMS :  $m/z$  378 ( $M^+$ ).

(b) 7-エトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(a)(225 mg, 0.595 mmol)を、アニソール(0.5 ml)とトリフルオロ酢酸(6.0 ml)とを用いて実施例 26 と同様の脱保護、および後処理により、淡黄色粉末の標記化合物 : 7-エトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(159 mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.37 (3H, t), 4.13 (2H, q), 6.93 (1H,



d), 7.01 (1H, s), 8.25 (1H, d),  
11.27 (1H, s).

EIMS: m/z 258 (M<sup>+</sup>).

### 実施例 28

7-アリルオキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (200 mg, 0.571 mmol) を、アセトン (5 ml)、および N,N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合溶媒に溶かし、炭酸カリウム (118 mg, 0.857 mmol) と、アリルブロミド (0.07 ml, 0.809 mmol) とを加え、実施例 26 と同様の反応、および後処理により、7-アリルオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (129 mg, 58%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.71 (3H, s), 4.67 (2H, d), 5.32 (1H, d), 5.44 (1H, dd), 6.01 (2H,

s), 6.00 ~ 6.13 (1 H, m), 6.90 (2 H, d), 6.94 (1 H, dd), 7.07 (1 H, d), 7.27 (2 H, d), 8.16 (1 H, d), 11.25 (1 H, s).

EIMS:  $m/z$  362 ( $M^+ - N_2$ ).

(b) 7-アリルオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (a) (124 mg, 0.318 mmol) を、アニソール (0.3 ml) とトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) を用いて、実施例 26 と同様の脱保護、および後処理により、淡黄色粉末の標記化合物: 7-アリルオキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (74 mg, 86%) を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  4.67 (2 H, d), 5.32 (1 H, dd), 5.45 (1 H, dd), 6.06 (1 H, ddd), 6.97 (1 H, dd), 7.11 (1 H, d), 8.26 (1 H, d), 11.29 (1 H, s).

EIMS:  $m/z$  270 ( $M^+$ ).

### 実施例 29

7-イソプロポキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1

H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベン  
ゾアゼピン

( a ) 実施例 25 の ( e ) で得られた 7 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 300 mg , 0.856 mmol ) を、N, N - ジメチルホルムアミド ( 30 ml ) に溶かし、炭酸カリウム ( 237 mg , 1.71 mmol ) とイソプロピルブロミド ( 1.60 ml , 17.0 mmol ) とを加え、実施例 26 と同様の反応、および後処理により、7 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 250 mg , 74 % ) を得た。

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : δ 1.32 ( 6 H, d ) , 3.71 ( 3 H, s ) , 4.69 ( 1 H, m ) , 6.01 ( 2 H, s ) , 6.89 ( 2 H, d ) , 6.90 ( 1 H, dd ) , 7.03 ( 1 H, d ) , 7.27 ( 2 H, d ) , 8.14 ( 1 H, d ) , 11.23 ( 1 H, s ) .

SIMS : m / z 393 ( M<sup>+</sup> + 1 ) .

( b ) 7 - イソプロポキシ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

(a) (268 mg, 0.683 mmol) を、アニソール (0.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (7.0 ml) とを用いて、実施例 26 と同様の脱保護、および後処理により、淡黄色粉末の標記化合物：7-イソプロポキシ-4 (5 H)，10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (175 mg, 94%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.33 (6 H, d), 4.63 ~ 4.75 (1 H, m), 6.92 (1 H, dd), 7.07 (1 H, d), 8.24 (1 H, d), 11.26 (1 H, s).  
EIMS : m/z 272 (M<sup>+</sup>).

### 実施例 30

7-シクロヘキシルメトキシ-4 (5 H)，10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H)，10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (300 mg, 0.856 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶かし、炭酸カリウム (237 mg, 1.714 mmol) と、シクロヘキシルメチルブロミド (2.

40 ml, 17.2 mmol) とを加え、実施例 26 と同様の反応、および後処理により、7-シクロヘキシルメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (292 mg, 76%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.97~1.32 (5H, m), 1.60~1.83 (6H, m), 3.70 (3H, s), 3.85 (2H, d), 6.01 (2H, s), 6.79 (1H, d), 6.88 (2H, d), 6.93 (1H, s), 7.26 (2H, d), 8.10 (1H, d), 11.20 (1H, br s).

SIMS :  $m/z$  447 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 7-シクロヘキシルメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (a) (292 mg, 0.654 mmol) を、アニソール (0.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (6.0 ml) とを用いて、実施例 26 と同様の脱保護、および後処理により、淡黄色粉末の標記化合物 : 7-シクロヘキシルメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (186 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.95 ~ 1.35 (5H, m), 1.60 ~ 1.90 (6H, m), 3.88 (2H, d), 6.93 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 8.25 (1H, d), 11.21 (1H, s).  
 EIMS :  $m/z$  326 ( $M^+$ ).

### 実施例 3 1

7-ベンジルオキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 2 5 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (200 mg, 0.571 mmol) を、アセトン (5 ml)、および N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合溶媒に溶かし、炭酸カリウム (118 mg, 0.854 mmol) と、臭化ベンジル (0.10 ml, 0.841 mmol) とを加え、実施例 2 6 と同様の反応、および後処理により、7-ベンジルオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (167 mg, 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3 H, s), 5.20 (2 H, s), 6.01 (2 H, s), 6.89 (2 H, d), 7.01 (1 H, dd), 7.14 (1 H, d), 7.27 (2 H, d), 7.30 ~ 7.60 (5 H, m), 8.16 (1 H, d), 11.28 (1 H, s).

EIMS :  $m/z$  440 ( $\text{M}^+$ ).

(b) 7-ベンジルオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (a) (161 mg, 0.366 mmol) に、アニソール (0.4 ml) とトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) とを加え、60℃で30分間攪拌した。放冷させた後溶媒を減圧留去した。析出した結晶を濾取し、乾燥した。これに1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、析出した結晶を濾取した。さらにこの結晶に1N塩酸を加え、析出した結晶を濾取し、乾燥して、淡黄色粉末の標記化合物 : 7-ベンジルオキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (49 mg, 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  5.21 (2 H, s), 7.04 (1 H, dd), 7.18 (1 H, d), 7.32 ~ 7.55 (5 H, m), 8.27 (1 H, d), 11.29 (1 H, s).

S I M S :  $m/z$  321 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 3 2

7-メトキシカルボニルメトキシ-4 (5 H), 10-  
ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c]

#### [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 2 5 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (200 mg, 0.571 mmol) を、アセトン (5 ml)、および N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合溶媒に溶かし、炭酸カリウム (95 mg, 0.637 mmol) と、プロモ酢酸メチル (0.08 ml, 0.845 mmol) とを加え、実施例 2 6 と同様の反応、および後処理により、1-(4-メトキシベンジル)-7-メトキシカルボニルメトキシ-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (17.8 mg, 7.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3 H, s), 3.72 (3 H, s), 4.92 (2 H, s), 6.00 (2 H, s), 6.89 (2 H, d), 6.94 (1 H, dd), 7.03 (1 H, d), 7.27 (2 H, d), 8.15 (1 H, d),



$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.73 (3 H, s), 4.92 (2 H, s), 6.97 (1 H, dd), 7.07 (1 H, d), 8.26 (1 H, d), 11.29 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  423 ( $M^+ + 1$ ).

(b) (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-7-メトキシカルボニルメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (166 mg, 0.393 mmol) を、アニソール (0.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (6.0 ml) とを用いて、実施例 26 と同様の脱保護、および後処理により、淡黄色粉末の標記化合物 : 7-メトキシカルボニルメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (102 mg, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.73 (3 H, s), 4.92 (2 H, s), 6.97 (1 H, dd), 7.07 (1 H, d), 8.26 (1 H, d), 11.29 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  303 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 33

7-カルボキシメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例 32 の (a) で得られた 1-(4-メ

トキシベンジル) - 7 - メトキシカルボニルメトキシ - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (215 mg, 0.509 mmol) に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (6 ml) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を塩酸酸性とした後、析出した結晶を濾取し、乾燥して、7 - カルボキシメトキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (192 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3 H, s), 4.79 (2 H, s), 6.01 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 6.91 (1 H, dd), 7.05 (1 H, d), 7.27 (2 H, d), 8.15 (1 H, d), 11.26 (1 H, s), 13.30 (1 H, br s).

SIMS :  $m/z$  409 ( $M^+ + 1$ ).

(b) (a) で得られた 7 - カルボキシメトキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (182 mg, 0.446 mmol) を、アニソール (0.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) とを用いて、実施例 26 と同様の脱保護、および後処理により、淡黄色粉末の標記化合物 : 7

ーカルボキシメトキシ－4（5 H），10－ジオキソー  
1 H－1，2，3－トリアゾロ[4，5－c][1]ベン  
ゾアゼピン（126 mg，98%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR（DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 4.80（2  
H，s），6.95（1H，dd），7.09（1  
H，d），8.27（1H，d），11.30（1  
H，s），13.20（1H，brs）。

SIMS：m/z 289（M<sup>+</sup>+1）。

### 実施例 3 4

7－アセトニルオキシ－4（5 H），10－ジオキソー  
1 H－1，2，3－トリアゾロ[4，5－c][1]ベン  
ゾアゼピン

（a）実施例 2 5 の（e）で得られた7－ヒドロキ  
シ－1－（4－メトキシベンジル）－4（5 H），10  
－ジオキソー1 H－1，2，3－トリアゾロ[4，5－  
c][1]ベンゾアゼピン（200 mg，0.571  
mmol）を、アセトン（5 ml）、およびN，N－ジ  
メチルホルムアミド（5 ml）の混合溶媒に溶かし、炭  
酸カリウム（118 mg，0.854 mmol）とブ  
ロモアセトン（0.08 ml，0.952 mmol）  
とを加え、実施例 2 6 と同様に処理をすることにより、  
7－アセトニルオキシ－1－（4－メトキシベンジル）  
－4（5 H），10－ジオキソー1 H－1，2，3－ト

リアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (200 mg, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.18 (3 H, s), 3.71 (3 H, s), 4.97 (2 H, s), 6.01 (2 H, s), 6.89 (2 H, d), 6.90 (1 H, dd), 6.95 (1 H, d), 7.27 (2 H, d), 8.14 (1 H, d), 11.20 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  407 ( $M^+ + 1$ ).

(b) (a) で得られた 7-アセトニルオキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c]

[1] ベンゾアゼピン (229 mg, 0.563 mmol) を、アニソール (0.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (6.0 ml) とを用いて、実施例 26 と同様の脱保護、および後処理により、淡黄色粉末の標記化合物 : 7-アセトニルオキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (149 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.19 (3 H, s), 4.98 (2 H, s), 6.93 (1 H, dd), 6.98 (1 H, d), 8.25 (1 H, d), 11.25 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  287 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 35

7-シアノメトキシ-4 (5H), 10-ジオキソ-1  
H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベン  
ゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (300 mg, 0.856 mmol) を、アセトン (5 ml)、および N, N-ジメチルホルムアミド (5 ml) の混合溶媒に溶かし、炭酸カリウム (142 mg, 1.027 mmol)、ブromoアセトニトリル (0.09 ml, 1.29 mmol) を加え、実施例 26 と同様にして反応させ、後処理をすることにより、7-シアノメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (231 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3 H, s), 5.27 (2 H, s), 6.00 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.06 (1 H, d), 7.16 (1 H, d), 7.28 (2 H, d), 8.22 (1 H, d), 11.36 (1 H, s).

E I M S :  $m/z$  361 ( $M^+ - N_2$ ).

(b) (a) で得られた 7-シアノメトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (172 mg, 0.424 mmol) に、アニソール (0.4 ml) とトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) とを加え、60°C で15分間攪拌した。放冷後、反応液を減圧留去した。析出した沈殿を濾取し、乾燥して、淡黄色粉末の標記化合物：7-シアノメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (105 mg, 92%) を得た。

$^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.27 (2H, s), 7.09 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 8.35 (1H, d), 11.39 (1H, s).

E I M S :  $m/z$  269 ( $M^+$ ).

### 実施例 36

7-カルバモイルメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

実施例 35 の (a) で得られた 7-シアノメトキシ-

1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H) , 10 - ジ  
 オキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ]  
 [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 169 mg , 0 . 417 mm  
 o l ) に、アニソール ( 0 . 4 ml ) とトリフルオロ酢  
 酸 ( 4 . 0 ml ) とを加え、60 ° C で3日間攪拌した。  
 放冷後、反応液を減圧留去した。析出した沈殿を濾取し、  
 乾燥して、淡黄色粉末の標記化合物：7 - カルバモイル  
 メトキシ - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 ,  
 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン  
 ( 67 mg , 56 % ) を得た。

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : δ 4 . 56 ( 2  
 H , s ) , 6 . 95 ( 1 H , d d ) , 7 . 10 ( 1  
 H , d ) , 7 . 43 ( 1 H , s ) , 7 . 61 ( 1 H ,  
 s ) , 8 . 27 ( 1 H , d ) , 11 . 34 ( 1 H ,  
 s ) .

S I M S : m / z 288 ( M <sup>+</sup> + 1 ) .

### 実施例 37

7 - (4 - メトキシフェナシルオキシ) - 4 (5 H) ,  
10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 ,  
5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

( a ) 実施例 25 の ( e ) で得られた 7 - ヒドロキ  
 シ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H) , 10  
 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 -

c] [1] ベンゾアゼピン (200 mg, 0.571 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶かし、炭酸カリウム (95 mg, 0.687 mmol) と 4-メトキシフェナシルブロミド (196 mg, 0.856 mmol) とを加え、実施例 26 と同様にして反応させ、後処理することにより、1-(4-メトキシベンジル)-7-(4-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (236 mg, 83%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3 H, s), 3.87 (3 H, s), 5.68 (2 H, s), 6.01 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 6.96 (1 H, dd), 7.03 (1 H, d), 7.11 (2 H, d), 7.27 (2 H, d), 8.00 (2 H, d), 8.15 (1 H, d), 11.19 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  499 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 1-(4-メトキシベンジル)-7-(4-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c]

[1] ベンゾアゼピン (a) (285 mg, 0.572 mmol) を、アニソール (0.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (6.0 ml) を用いて、実施例 26 と同様の



脱保護、および後処理により、淡黄色粉末の標記化合物：  
 7-(4-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H),  
 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(203mg, 94%)  
 を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.87 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.99 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 7.12 (2H, d), 8.01 (2H, d), 8.26 (1H, d), 11.22 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  379 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 38

7-(2-メトキシエトキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(300mg, 0.856mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に溶かし、炭酸カリウム(237mg, 1.715mmol)と(2-クロロエチル)-メチルエーテル(1.56ml, 17.1mmol)とを加え、実施

例 26 と同様の反応、および後処理により、1-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メトキシエトキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(96 mg, 27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.31 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.69 (2H, t), 4.19 (2H, t), 6.01 (2H, s), 6.90 (2H, d), 6.95 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 7.27 (2H, d), 8.16 (1H, d), 11.24 (1H, s).  
 SIMS :  $m/z$  409 ( $M^+ + 1$ ).

(b) (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メトキシエトキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(a) (90 mg, 0.220 mmol) を、アニソール (0.1 ml) とトリフルオロ酢酸 (2.0 ml) とを用いて、実施例 26 と同様の脱保護、および後処理により、淡黄色粉末の標記化合物 : 7-(2-メトキシエトキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (52 mg, 81%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.32 (3

H, s), 3.70 (2 H, t), 4.19 (2 H, t), 6.98 (1 H, dd), 7.10 (1 H, d), 8.27 (1 H, d), 11.27 (1 H, br s).

SIMS: m/z 289 ( $M^+ + 1$ ).

実施例 39 に示す化合物を、5-(4-メトキシベンジルオキシ)-2-ニトロベンズアルデヒドに代えて5-メトキシメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒドを出発原料とした以外は実施例 8 と同様に合成した。

### 実施例 39

8-ヒドロキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ で、ジイソプロピルアミン(3.3 ml, 23.8 mmol)のテトラヒドロフラン(40 ml)溶液に1.5 N ブチルリチウム(14.9 ml, 22.4 mmol)を加え、1時間30分間攪拌した。次いで、この反応液に、プロピオール酸エチル(2.7 ml, 26.8 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液と、5-メトキシメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド(3.15 g, 14.9 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)

溶液とを順に加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ でさらに1時間攪拌した。反応液に酢酸(2.6 ml, 46.2 mmol)のテトラヒドロフラン(10 ml)溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、褐色油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-(5-メトキシメトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート(6.26 g)を得た。

得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(5-メトキシメトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートを、トルエン(25 ml)に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド(7.29 g, 44.7 mmol)を加え、 $100^{\circ}\text{C}$ で3時間30分にわたり加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、トルエンを減圧留去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により精製して、褐色油状のエチル 4-(ヒドロキシ-(5-メトキシメトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート(a-1:低極性の生成物(LP))と、エチル 5-(ヒドロキシ-(5-メトキシメトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート

(a - 2 : 高極性の生成物 (M P) ) との 1 : 1 の混合物 ( 3 . 7 5 g , 5 3 % ) を得た。

a - 1 ( L P ) 、 a - 2 ( M P ) の混合物 ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  1 . 3 7 ( 3 / 2 H , t ) , 1 . 3 9 ( 3 / 2 H , t ) , 3 . 3 9 ( 3 / 2 H , s ) , 3 . 4 9 ( 3 / 2 H , s ) , 3 . 6 9 ( 3 / 2 H , s ) , 3 . 7 8 ( 3 / 2 H , s ) , 4 . 4 1 ( 1 H , q ) , 4 . 4 2 ( 1 H , q ) , 5 . 0 1 ( 1 H , d ) , 5 . 2 7 ( 1 H , d ) , 5 . 3 6 ( 1 / 2 H , d ) , 5 . 5 0 ( 1 H , d ) , 5 . 7 2 ( 1 H , d ) , 5 . 8 1 ( 1 / 2 H , d ) , 6 . 2 0 ( 1 / 2 H , d ) , 6 . 6 3 ( 1 H , d ) , 6 . 8 4 ( 1 H , d ) , 6 . 9 5 ( 1 / 2 H , dd ) , 7 . 0 5 ( 1 H , d ) , 7 . 0 9 ( 1 / 2 H , dd ) , 7 . 2 1 ( 1 H , d ) , 7 . 6 1 ( 1 / 2 H , d ) , 7 . 9 2 ( 1 / 2 H , d ) , 8 . 1 5 ( 1 / 2 H , d ) .

E I M S :  $m/z$  4 7 2 (  $\text{M}^+$  ) .

( b ) 前記 ( a ) で得られた化合物 a - 1 と化合物 a - 2 との 1 : 1 の混合物 ( 3 . 7 5 g , 7 . 9 4 m m o l ) の塩化メチレン ( 8 0 m l ) 溶液に、二酸化マンガンを ( 1 1 . 2 5 g ) を 2 回に分けて加え、室温で 2 0 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、塩化メチレン ( 2 0 0 m l ) で洗浄した後、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (トルエン:ジエチルエーテル=2:1)により精製し  
 て、無色結晶状粉末のエチル 1-(4-メトキシベン  
 ジル)-4-(5-メトキシメトキシ-2-ニトロベン  
 ゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシ  
 レート (b-1:LP) (1.01g, 27.1%)  
 を得、さらに無色結晶状粉末のエチル 1-(4-メト  
 キシベンジル)-5-(5-メトキシメトキシ-2-ニ  
 トロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カ  
 ルボキシレート (b-2:MP) (1.30g, 34.  
 9%)を得た。

b-1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.37 (3H, t), 3.48 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.43 (2H, q), 5.27 (2H, s), 5.72 (2H, s), 6.86 (2H, d), 7.15 (2H, d), 7.22~7.25 (3H, m), 8.19 (1H, d).

EMS :  $m/z$  470 ( $\text{M}^+$ ).

b-2 (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.16 (3H, t), 3.47 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.06 (2H, q), 5.23 (2H, s), 5.84 (2H, s), 6.88 (2H, d),

6. 91 (1 H, d), 7. 24 (1 H, dd),  
7. 40 (2 H, d), 8. 08 (1 H, d).

E I M S : m / z 470 (M<sup>+</sup>).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - メトキシメトキシ - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (b - 1) (1. 13 g, 2. 40 mmol) のテトラヒドロフラン (25 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4. 8 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗った。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、無色結晶状粉末の 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - メトキシメトキシ - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸 (c - 1' : L P) (1. 06 g) を得た。次いでこれをエタノール : 酢酸エチル = 1 : 1 (100 ml) に溶かし、10% パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 23 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、濾液を減圧濃縮した。析出物を濾取することにより、黄色結晶状粉末の 4 - (2 - アミノ - 5 - メトキシメトキシベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸 (c - 1 : L P) (956. 4 mg, 99%) を得た。

c - 1 ( L P ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  3.49 ( 3 H, s ), 3.78 ( 3 H, s ), 5.13 ( 2 H, s ), 6.05 ( 2 H, s ), 6.69 ( 1 H, d ), 6.86 ( 2 H, d ), 7.22 ( 1 H, dd ), 7.44 ( 2 H, d ), 8.45 ( 1 H, d ).

F D M S :  $m/z$  412 (  $\text{M}^+$  ).

c - 1' ( L P ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  3.49 ( 3 H, s ), 3.78 ( 3 H, s ), 5.28 ( 2 H, s ), 6.03 ( 2 H, s ), 6.85 ( 2 H, dt ), 7.13 ( 1 H, d ), 7.33 ( 1 H, dd ), 7.41 ( 2 H, dt ), 8.27 ( 1 H, d ).

S I M S :  $m/z$  443 (  $\text{M}^+ + 1$  ).

同様に、前記 ( b ) で得られたエチル 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 5 - メトキシメトキシ - 2 - ニトロベンゾイル ) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート ( b - 2 ) ( 1.23 g, 2.62 mmol ) を、テトラヒドロフラン ( 25 ml ) 溶液中で、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 5.2 ml ) により室温で 5 時間加水分解して、無色結晶状粉末の 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 5 - ( 5 - メトキシメトキシ - 2 - ニトロベンゾイル ) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸 ( c - 2' : M P ) ( 1.08 g, 93



%) を得た。

さらに、これをエタノール：酢酸エチル = 2 : 1 ( 7 5 m l ) に溶解し、10%パラジウム炭素 ( 1 0 0 m g ) を用いて、水素雰囲気下、室温で29時間接触還元することにより、黄色結晶状粉末の5-(2-アミノ-5-メトキシメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 ( c-2 : M P ) ( 9 7 4 m g , 1 0 0 . 0 % ) を得た。

c-2 ( M P ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  3.47 ( 3 H, s ), 3.81 ( 3 H, s ), 5.24 ( 2 H, s ), 5.84 ( 2 H, s ), 6.91 ( 2 H, d ), 7.02 ( 1 H, d ), 7.24 ( 1 H, dd ), 7.46 ( 2 H, d ), 8.09 ( 1 H, d ).  
S I M S :  $m/z$  443 (  $\text{M}^+ + 1$  ).

c-2 ( M P ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  3.32 ( 3 H, s ), 3.68 ( 3 H, s ), 4.79 ( 2 H, s ), 5.46 ( 2 H, s ), 6.34 ( 2 H, d ), 6.60 ( 1 H, d ), 6.66 ( 2 H, d ), 7.04 ( 1 H, dd ), 7.06 ( 2 H, d ).  
S I M S :  $m/z$  413 (  $\text{M}^+ + 1$  ).

( d ) アルゴン雰囲気下、4-(2-アミノ-5-

メトキシメトキシベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸 (c - 1) (647 mg, 1.57 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に、氷冷下でトリブチルアミン (0.39 ml, 1.65 mmol)、2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウム p - トルエンスルホネート (519 mg, 1.73 mmol)、そして 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - オン (279 mg, 1.88 mmol) を順に加え、1 時間攪拌し、さらに室温で 17 時間攪拌した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 3 - (4 - メトキシベンジル) - 8 - メトキシメトキシ - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (d - 1 : LP) (394.6 mg, 64%) を得た。

d - 1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) :  $\delta$  3.39 (3 H, s), 3.72 (3 H, s), 5.26 (2 H, s), 6.08 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.30 (2 H, d), 7.42 (1 H, dd), 7.50 (1 H, d), 7.80 (1 H, d), 11.45 (1 H, s).

SIMS : m/z 395 ( $M^+ + 1$ ).

また、上記と同様にして、前記 (c) で得られた化合物、5-(2-アミノ-5-メトキシメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2) (850 mg, 2.06 mmol) から、黄色結晶状粉末の1-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (d-2:MP) (577.3 mg, 71%) を得た。

d-2 (MP) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.39 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.91 (2H, d), 7.29 (2H, d), 7.44 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 7.75 (1H, d), 11.30 (1H, s).

SIMS: m/z 395 (M<sup>+</sup>+1)

(e) 3-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシメトキシ-4(5H),10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン (d-1) (200 mg, 0.51 mmol) に、アニソール (1.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (15 ml) とを加え、60℃で3時間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を洗浄した後、乾燥して、

実施例 8 の標記化合物と同一の黄色粉末の標記化合物：  
8-ヒドロキシ-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-  
1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾア  
ゼピン (110 mg, 90%) を得た。

(f) 前記 (d) で得られた化合物 1-(4-メト  
キシベンジル)-8-メトキシメトキシ-4 (5 H) ,  
10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4,  
5-c] [1] ベンゾアゼピン (d-2) (43 mg,  
0.11 mmol) を、ジクロロメタン (2 ml) に  
溶解し、トリフルオロ酢酸 (40  $\mu$ l, 0.55 mm  
ol) を加え、室温で 23 時間攪拌した。その後溶媒を  
減圧下留去した。得られた残渣を洗浄した後、乾燥して、  
黄色粉末の 8-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジ  
ル)-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3  
-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (3  
8.7 mg, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3  
H, s), 6.08 (2 H, s), 6.90 (2 H,  
s), 7.18 (1 H, dd), 7.27 (2 H,  
d), 7.41 (1 H, dd), 7.51 (1 H,  
d), 9.89 (1 H, s), 11.20 (1 H,  
s) .

SIMS :  $m/z$  351 ( $M^+ + 1$ ) .

さらに、この化合物 (24.1 mg) にアニソール

(0.2 ml) とトリフルオロ酢酸 (2 ml) とを加え、60℃で脱保護反応して、前記 (e) で得た化合物と同一の、黄色粉末の標記化合物：8-ヒドロキシ-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (15.8 mg, 100%) を得た。

#### 実施例 40

8-エトキシ-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 39 の (f) で得られた 8-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-14 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (200 mg, 0.58 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) とアセトン (2 ml) との混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム (158 mg, 1.14 mmol) とヨウ化エチル (9.2  $\mu$ l, 1.14 mmol) とを加え、室温で 23 時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加えた。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、黄色結晶状粉末の 8-エトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H) , 10-ジオキソ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(113.7 mg, 53%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.34 (3 H, t), 3.71 (3 H, s), 4.06 (2 H, q), 6.01 (2 H, s), 6.89 (2 H, d), 7.26 (2 H, d), 7.28 (1 H, dd), 7.38 (1 H, d), 7.53 (1 H, d).

SIMS :  $m/z$  379 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 8-エトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (131.5 mg, 0.35 mmol) に、アニソール (0.4 ml) とトリフルオロ酢酸 (4 ml) とを加え、60℃で3時間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を洗浄した後、乾燥して、黄色粉末の標記化合物 : 8-エトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (62.3 mg, 69%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.36 (3 H, t), 4.11 (2 H, q), 7.38 (1 H, dd), 7.53 (1 H, d), 7.70 (1 H, d), 11.37 (1 H, br s).

SIMS :  $m/z$  259 ( $M^+ + 1$ ).

実施例 40 と同様にして、相当するアルキル化剤を用

いて、以下の実施例 4 1 ~ 4 2 の化合物を合成した。

#### 実施例 4 1

8 - メトキシ - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 ,  
2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピ  
ン

( a ) 実施例 3 9 の ( f ) で得られた 8 - ヒドロキシ - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 2 0 0 m g , 0 . 5 8 m m o l ) から、ヨウ化エチルに代えてヨウ化メチルを用いた以外は実施例 4 0 と同様にして、黄色結晶状粉末の 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 8 - メトキシ - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 9 7 m g , 4 6 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( D M S O -  $d_6$  ) :  $\delta$  3 . 7 2 ( 3 H , s ) , 3 . 8 3 ( 3 H , s ) , 6 . 0 0 ( 2 H , s ) , 6 . 9 1 ( 2 H , d ) , 7 . 2 9 ( 2 H , d ) , 7 . 4 0 ( 1 H , d d ) , 7 . 5 1 ( 1 H , d ) , 7 . 5 9 ( 1 H , d ) , 1 1 . 3 0 ( 1 H , s ) .

E I M S :  $m/z$  3 6 4 (  $M^+$  ) .

( b ) 前記 ( a ) で得た 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 8 - メトキシ - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1

H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンを実施例 40 の ( b ) と同様に脱保護して、黄色粉末の標記化合物 : 8 - メトキシ - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 46 mg , 71 % ) を得た。

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : δ 3.84 ( 3 H, s ) , 7.39 ( 1 H, dd ) , 7.54 ( 1 H, d ) , 7.72 ( 1 H, d ) , 11.38 ( 1 H, s ) .

EIMS : m / z 244 ( M<sup>+</sup> ) .

#### 実施例 42

8 - メトキシカルボニルメトキシ - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

( a ) 実施例 39 の ( f ) で得られた 8 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [ 4, 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 200 mg , 0.58 mmol ) を、N, N - ジメチルホルムアミド ( 3 ml ) とアセトン ( 3 ml ) との混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム ( 136 mg , 0.98 mmol ) とプロモ酢酸メチル ( 84 μl , 0.88 mmol ) とを加え、室温で



22時間攪拌した。反応液に水20mlを加えた後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、黄色結晶状粉末の1-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシカルボニルメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(181.6mg, 75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.70 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.89 (2H, s), 6.00 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.44 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 7.56 (1H, d), 11.32 (1H, brs).

FDMS:  $m/z$  423 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 1-(4-メトキシベンジル)-8-メトキシカルボニルメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(251.2mg, 0.6mmol)に、アニソール(0.6ml)とトリフルオロ酢酸(6ml)を加え、60℃で3時間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を洗浄した後、乾燥して、黄色粉末の標記化合物: 8-メトキシカルボニルメトキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(b)(180.1mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.75 (3 H, s), 4.91 (2 H, s), 7.43 (1 H, dd), 7.54 (1 H, d), 7.68 (1 H, d), 11.40 (1 H, br s).  
FDMS :  $m/z$  302 ( $M^+$ ).

### 実施例 43

7, 8-ジメトキシ-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ で、ジイソプロピルアミン (6.0 ml, 42.8 mmol) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、1.5 N ブチルリチウム (26.8 ml, 40.2 mmol) を加え、1 時間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (3.4 ml, 33.5 mmol) と、4, 5-ジメトキシ-2-ニトロベンズアルデヒド (5.0 g, 23.7 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液とを順に加え、 $-78^\circ\text{C}$ でさらに 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸 (7.0 ml, 122 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、

溶媒を減圧留去し、油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (8.59 g) を得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートをトルエン (80 ml) に溶解し、これに 4-メトキシベンジルアジド (11.6 g, 71.1 mmol) を加え、100℃で一晩加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) により精製した。

溶出液中で析出した沈殿を濾取して、エチル 4-(ヒドロキシ-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1 : 低極性の生成物 (LP)) と、エチル 5-(ヒドロキシ-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2 : 高極性の生成物 (MP)) との 1 : 5 の混合物 (2.60 g, 23%) を得た。またこのときの濾液を減圧下濃縮することにより、化合物 (a-1 : (LP)) と化合物 (a-2 : (MP)) との 2.5 : 1 の混合物が得られた (4.68 g, 42%)。

a-1 (LP), a-2 (MP) の 2.5 : 1 の混合物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.38 (15 / 7 H, t), 1.39 (6 / 7 H, t), 3.56 (6 / 7 H, s), 3.72 (6 / 7 H, s), 3.78 (15 / 7 H, s), 3.91 (6 / 7 H, s), 3.97 (15 / 7 H, s), 3.99 (15 / 7 H, s), 4.41 (4 / 7 H, q), 4.44 (10 / 7 H, q), 4.97 (5 / 7 H, d), 5.07 (2 / 7 H, d), 5.48 (2 / 7 H, d), 5.78 (5 / 7 H, d), 5.71 (2 / 7 H, d), 5.84 (5 / 7 H, d), 6.32 (2 / 7 H, s), 6.83 (10 / 7 H, d), 6.67 (4 / 7 H, d), 6.99 (4 / 7 H, d), 7.07 (2 / 7 H, d), 7.21 (10 / 7 H, d), 7.48 (2 / 7 H, s), 7.51 (5 / 7 H, s), 7.71 (5 / 7 H, s).  
EIMS :  $m/z$  472 ( $\text{M}^+$ ).

(b) 前記 (a) で得られた化合物 a-1 と化合物 a-2 との 2.5 : 1 の混合物 (4.63 g, 9.80 mmol) の塩化メチレン (100 ml) 溶液に、二酸化マンガン (14 g) を加え、室温で一晩攪拌した。さらに二酸化マンガン (4.6 g) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル)

ル = 2 : 1) により精製して、褐色結晶状粉末のエチル  
1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (4, 5 - ジメ  
トキシ - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリア  
ゾール - 5 - カルボキシレート (b - 1 : LP) (2.  
75 g, 60%) を得、さらに褐色結晶状粉末のエチ  
ル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (4, 5 - ジ  
メトキシ - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリ  
アゾール - 4 - カルボキシレート (b - 2 : MP) (1.  
12 g, 24%) を得た。

b - 1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.38 (3H, t), 3.78 (3H, s), 3.98 (3H, s),  
4.02 (3H, s), 4.43 (2H, q),  
5.72 (2H, s), 6.85 (2H, d),  
6.99 (1H, s), 7.24 (2H, d), 7.  
69 (1H, s).

SIMS : m/z 471 (M<sup>+</sup> + 1).

b - 2 (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.19 (3H, t), 3.79 (3H, s), 3.91 (3H, s),  
4.00 (3H, s), 4.10 (2H, q),  
5.79 (2H, s), 6.80 (1H, s),  
6.88 (2H, d), 7.42 (2H, d), 7.  
52 (1H, s).

E I M S :  $m/z$  470 ( $M^+$ ).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1) (3.04 g, 6.46 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (13 ml) を加え、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水を加えた。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、水、および飽和食塩水で洗った。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、淡黄色油状の 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1': LP) (2.55 g, 8.9%) を得た。次いで得られた 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1': LP) (1.07 g, 2.42 mmol) を、エタノール (50 ml) と、酢酸エチル (50 ml) との混合溶媒に溶かし、10% パラジウム炭素 (129 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。反応液に塩化メチレンを加え、析出した結晶を溶かした後、セライトでろ過し、濾液を減圧濃縮して、4-(2-アミノ-4,

5-ジメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベン  
 ジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸  
 (c-1:LP)(1.06g, 100%)を得た。

c-1'(LP);

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.78 (3H, s),  
 3.99 (3H, s), 4.06 (3H, s),  
 6.02 (2H, s), 6.84 (2H, d),  
 6.94 (1H, s), 7.40 (2H, d),  
 7.76 (1H, s), 13.80 (1H, brs).

SIMS: m/z 443 ( $M^+ + 1$ ).

c-1(LP);

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.78 (3H, s),  
 3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s),  
 6.06 (2H, s), 6.11 (1H, s),  
 6.86 (2H, d), 7.45 (2H, d),  
 8.58 (1H, s).

SIMS: m/z 413 ( $M^+ + 1$ ).

同様に、前記(b)で得られたエチル 1-(4-メ  
 トキシベンジル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニ  
 トロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カ  
 ルボキシレート(b-2)(3.12g, 6.63m  
 mol)を、テトラヒドロフラン(100ml)溶液中  
 で、1N水酸化ナトリウム水溶液(13ml)を用いて、

室温で3.5時間加水分解して、黄色結晶状粉末の1-(4-メトキシベンジル)-5-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2':MP) (2.32g, 79%)を得た。

c-2' (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.00 (3H, s), 5.79 (2H, s), 6.89 (1H, s), 6.91 (2H, d), 7.47 (2H, d), 7.54 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  443 ( $M^+ + 1$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、4-(2-アミノ-4,5-ジメトキシベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1) (1.05g, 2.55mmol) の塩化メチレン (30ml) 溶液に、氷冷下でトリブチルアミン (0.64ml, 2.69mmol)、2-フルオロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート (793mg, 2.80mmol)、そして3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-2-オン (453mg, 3.06mmol) を順に加え、氷冷下で1時間、さらに室温で2時間攪拌した。

反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有



機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテル、水で洗浄した後乾燥して、淡黄色結晶状粉末の 7, 8-ジメトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン (d-1: LP) (477 mg, 48%) を得た。

d-1 (LP) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.72 (3 H, s), 3.84 (6 H, s), 6.09 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.16 (1 H, s), 7.30 (2 H, d), 7.67 (1 H, s), 11.33 (1 H, s).

EIMS : m/z 394 (M<sup>+</sup>).

(e) 7, 8-ジメトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン (d-1) (471 mg, 1.19 mmol) に、アニソール (0.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) とを加え、60℃で3時間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去した。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテル、および水で洗浄した後乾燥して、黄色粉末の標記化合物 7, 8-ジメトキシ-4(5H), 10-ジオキ

ソー1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1]  
 ベンゾアゼピン (e) (319 mg, 98%) を得た。  
 この 7, 8 - ジメトキシ - 4 (5 H), 10 - ジオキソ  
 - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1]  
 ベンゾアゼピン (e) (238 mg, 0.867 mm  
 ol) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶解し、  
 これをダイアイオン HP - 20 (水 : アセトン = 9 : 1)  
 を用いて精製して、淡黄色粉末の標記化合物 : 7, 8 -  
 ジメトキシ - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1,  
 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピ  
 ンのナトリウム塩 (e') (231 mg, 9.0%) を  
 得た。 e ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) :  $\delta$  3.85 (3  
 H, s), 3.86 (3 H, s), 7.22 (1 H,  
 s), 7.70 (1 H, s), 11.23 (1 H,  
 s).

SIMS :  $m/z$  275 ( $M^+ + 1$ ).

e' ;

FDM S :  $m/z$  274 ( $M^+ - Na + 1$ ).

#### 実施例 4 4

7, 8 - ジメチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H  
- 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾ  
アゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ で、ジイソプロピルアミン (3.66 ml, 26.1 mmol) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に 1.56 N ブチルリチウム (15.8 ml, 24.88 mmol) を加え、30 分間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (2.20 ml, 21.71 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液と、4,5-ジメチル-2-ニトロベンズアルデヒド (2.60 g, 14.51 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液とを順に加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ でさらに 1.5 時間攪拌した。

反応液に酢酸 (3.2 ml, 53.3 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液、続いて水を加えた後、酢酸エチル (300 ml) で抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-(4,5-ジメチル-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (4.363 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.31 (3 H, t), 2.35 (3 H, s), 2.38 (3 H, s), 3.35 (1 H, d), 4.24 (2 H, q), 6.09 (1 H, d), 7.61 (1 H, s), 7.88 (1 H, s).

F D M S :  $m/z$  278 ( $M^+ + 1$ ).

得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(4,5-ジメチル-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (4.363 g) をトルエン (60 ml) に溶解し、これに 4-メトキシベンジルアジド (7.48 g, 43.55 mmol) を加え、100℃で10時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1 ~ 1:1) で精製して、淡褐色油状のエチル 4-(ヒドロキシ-(4,5-ジメチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1:低極性の生成物 (LP)) と、エチル 5-(ヒドロキシ-(4,5-ジメチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2:高極性の生成物 (MP)) との1:1の混合物 (5.988 g, 93.7%) を得た。

a-1 (LP) と a-2 (MP) の1:1混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.35 (3/2 H, t), 1.37 (3/2 H, t), 1.95 (3/2 H, s), 2.23 (3/2 H, s), 2.34 (3/2 H, s), 2.36 (3/2 H, s), 3.63 (1/2 H, d), 3.69 (3/2 H,

s), 3.78 (3 / 2 H, s), 4.39 (2 H, m), 5.22 (1 / 2 H, d), 5.52 (1 / 2 H, d), 5.75 (1 / 2 H, d), 5.81 (1 H, d), 6.02 (1 / 2 H, s), 6.61 (1 H, d), 6.83 (1 H, d), 6.86 (1 / 2 H, d), 6.97 (1 / 2 H, d), 7.09 (1 H, d), 7.21 (1 H, d), 7.65 (1 / 2 H, s), 7.68 (1 / 2 H, s), 7.88 (1 / 2 H, s).

E I M S : m / z 440 (M<sup>+</sup>).

(b) 前記 (a) で得られた化合物 a-1 と化合物 a-2 との 1 : 1 の混合物 (5.95 g, 13.5 mmol) の塩化メチレン (120 ml) 溶液に、二酸化マンガン (15 g) を 4 回に分けて加え、室温で 8 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、塩化メチレン (100 ml) で洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1) により精製して、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 2 : 1 の溶出部より淡黄色油状のエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4,5-ジメチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (b-1 : LP) (2.67 g, 45.1%) を得、さらにヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 の溶出部より淡褐色結晶状粉

末のエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (4 ,  
5 - ジメチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1 , 2 , 3 -  
トリアゾール - 4 - カルボキシレート ( b - 2 : M P )  
( 2 . 5 0 g , 4 2 . 2 % ) を得た。

b - 1 ( L P ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  1 . 3 6 ( 3 H ,  
t ) , 2 . 3 8 ( 3 H , s ) , 2 . 4 1 ( 3 H , s )  
, 3 . 7 8 ( 3 H , s ) , 4 . 4 1 ( 2 H , q ) ,  
5 . 7 1 ( 2 H , s ) , 6 . 8 5 ( 2 H , d ) ,  
7 . 2 4 ( 2 H , d ) , 7 . 3 4 ( 1 H , s ) , 7 .  
9 6 ( 1 H , s ) .

E I M S :  $m/z$  4 3 8 (  $\text{M}^+$  ) .

b - 2 ( M P ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  1 . 1 4 ( 3 H ,  
t ) , 2 . 2 9 ( 3 H , s ) , 2 . 3 9 ( 3 H , s )  
, 3 . 7 7 ( 3 H , s ) , 4 . 0 7 ( 2 H , q ) ,  
5 . 7 8 ( 2 H , s ) , 6 . 8 4 ( 2 H , d ) ,  
6 . 9 4 ( 1 H , s ) , 7 . 3 5 ( 2 H , d ) , 7 .  
7 9 ( 1 H , s ) .

E I M S :  $m/z$  4 3 8 (  $\text{M}^+$  ) .

( c ) 前記 ( b ) で得られたエチル 1 - ( 4 - メ  
トキシベンジル ) - 4 - ( 4 , 5 - ジメチル - 2 - ニト  
ロベンゾイル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カル  
ボキシレート ( b - 1 ) ( 2 . 6 3 g , 6 . 0 m m o

1) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (12 ml) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (30 ml) と水 (20 ml) とで希釈した後、有機層を除いた。水層を塩酸酸性とし、酢酸エチルで抽出した。

抽出層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、薄い褐色油状の 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4,5-ジメチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1': LP) (2.40 g, 97.5%) を得た。

c-1' (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.41 (3H, s), 2.46 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.84 (2H, d), 7.32 (1H, s), 7.39 (2H, d), 8.06 (1H, s), 14.01 (1H, brs).  
SIMS :  $m/z$  411 ( $M^+ + 1$ ).

次いでこの化合物 (c-1') (1.19 g, 2.9 mmol) を、エタノール (50 ml) と酢酸エチル (50 ml) との混合液に溶かし、10%パラジウム炭素 (120 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、濾液を減圧濃縮し、析出物を濾取して、橙色結晶状粉末の 4-(2

ーアミノー４，５－ジメチルベンゾイル）－１－（４－メトキシベンジル）－１，２，３－トリアゾール－５－カルボン酸（c－１：LP）（１．０４９ｇ， ９５．１％）を得た。

c－１（LP）；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  ２．１９（３H，s）， ２．２４（３H，s）， ３．７８（３H，s）， ６．０５（２H，s）， ６．５４（１H，s）， ６．８６（２H，d）， ７．４６（２H，d）， ８．４３（１H，s）．

SIMS：  $m/z$  ３８１（ $\text{M}^+ + 1$ ）．

また、上記と同様に、前記（b）で得られたエチル １－（４－メトキシベンジル）－５－（４，５－ジメチル－２－ニトロベンゾイル）－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキシレート（b－２）（２．４８ｇ， ５．６６mmol）をテトラヒドロフラン（３０ml）溶液中で、１N水酸化ナトリウム水溶液（１１．３ml）によって、室温で３時間加水分解して、薄い褐色油状の １－（４－メトキシベンジル）－５－（４，５－ジメチル－２－ニトロベンゾイル）－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸（c－２'：MP）の粗生成物（２．４４８ｇ）を得た。

c－２'（MP）；

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ）： $\delta$  ２．３３（３H，



s), 2.38 (3H, s), 3.79 (3H, s),  
 , 5.78 (2H, s), 6.88 (2H, d),  
 7.09 (1H, s), 7.42 (2H, d),  
 7.83 (1H, s).

SIMS:  $m/z$  411 ( $M^+ + 1$ ).

次いで、この化合物 (c-2') (1.21 g) をエタノール (100 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (130 mg) を用いて、水素雰囲気下、室温で8時間接触還元することにより、黄色結晶状粉末の5-(2-アミノ-4, 5-ジメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2: MP) (1.089 g, 97.1%) を得た。

c-2 (MP);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.83 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.68 (3H, s),  
 , 5.40 (2H, brs), 6.23 (1H, s),  
 , 6.45 (1H, s), 6.64 (2H, d),  
 7.05 (2H, d).

EIMS:  $m/z$  380 ( $M^+$ ).

(d) アルゴン雰囲気下、4-(2-アミノ-4, 5-ジメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボン酸 (c-1) (495 mg, 1.30 mmol) の塩化メチ

レン (13 ml) 溶液に、水冷下でトリブチルアミン (341  $\mu$ l, 1.43 mmol)、2-フルオロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート (442 mg, 1.56 mmol)、そして3,4-ジヒドロ-2 H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-2-オン (240 mg, 1.62 mmol) を順に加え、水冷で1時間、さらに室温で1時間攪拌した。

反応混合物に塩化メチレンと水を加え、水冷下15分間攪拌した。析出した沈澱を濾取し、水および塩化メチレンで洗浄した後乾燥して、無色結晶状粉末の3-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジメチル-4(5 H), 10-ジオキソ-3 H-1,2,3-トリアゾロ [5, 4-c] [1] ベンゾアゼピン (d-1: LP) (190 mg, 40.3%) を得た。

d-1 (LP) ;

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.29 (6H, s), 3.72 (3H, s), 6.08 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.30 (1H, br s), 7.31 (2H, d), 8.00 (1H, s), 11.39 (1H, s).

SIMS : m/z 363 (M<sup>+</sup> + 1).

また、上記と同様にして、前記(c)で得られた化合物5-(2-アミノ-4,5-ジメチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾ

ール-4-カルボン酸 (c-2) (495 mg, 1.30 mmol) から、無色結晶状粉末の1-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジメチル-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (d-2: MP) (295 mg, 62.6%) を得た。

d-2 (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.27 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.72 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.89 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.31 (1H, s), 7.93 (1H, s), 11.25 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  363 ( $M^+ + 1$ ).

(e) 3-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジメチル-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン (d-1) (185 mg, 0.51 mmol) に、アニソール (0.4 ml) とトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) とを加え、60℃で1時間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥して、淡黄色粉末の標記化合物 : 7,8-ジメチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (e) の粗生成物 (178 mg) を得た。

e ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.30 (6 H, s), 7.35 (1 H, s), 8.05 (1 H, s), 11.29 (1 H, s). FDM S :  $m/z$  241 ( $M^+ - 1$ ).

また、上記と同様に、前記 (d) で得られた化合物、1-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジメチル-4(5H),10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (d-2) (283 mg, 0.781 mmol) を、アニソール (0.6 ml) とトリフルオロ酢酸 (6 ml) とで脱保護し、後処理して、上記と同一の標記化合物 (e) の粗生成物 (254 mg) を得た。

次いで、得られた粗生成物 (425 mg) を水 (12 ml) に懸濁し、1N水酸化ナトリウム水溶液 (3.2 ml) を加えて溶解した後、ダイアイオンHP-20 (120 ml, 水 : アセトン = 20 : 1 ~ 10 : 1) を用いて精製し、凍結乾燥して、無色粉末の標記化合物、7,8-ジメチル-4(5H),10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンのナトリウム塩 (e') (311 mg, 91.2%) を得た。

e' ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.25 (3

H, s), 2.26 (3 H, s), 7.25 (1 H, s), 8.02 (1 H, s), 10.41 (1 H, s).

SIMS: m/z 241 ( $M^+ - Na$ ).

#### 実施例 45

8-メトキシ-7-メチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$ で、ジイソプロピルアミン (0.70 ml, 4.99 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に、1.5 N ブチルリチウム (3.10 ml, 4.65 mmol) を加え、1 時間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エチル (0.39 ml, 3.84 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液と、5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロベンズアルデヒド (542 mg, 2.78 mmol) のテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液とを順に加え、 $-78^{\circ}\text{C}$ でさらに2 時間攪拌した。反応液に酢酸 (0.9 ml, 15.7 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液、続いて水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。

有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸

マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエート (940 mg) を得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートをトルエン (10 ml) に溶解し、これに 4-メトキシベンジルアジド (1.36 g, 8.33 mmol) を加え、100℃で一晩加熱攪拌した。

反応液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) により精製して、エチル 4-(ヒドロキシ-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1 : 低極性の生成物 (LP)) と、エチル 5-(ヒドロキシ-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロフェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (a-2 : 高極性の生成物 (MP)) との 1 : 1 の混合物 (686 mg, 54%) を得た。

a-1 (LP) と a-2 (MP) の 1 : 1 混合物 ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.26 (3 / 2 H, t), 1.38 (3 / 2 H, t), 2.17 (3 / 2 H, s), 2.26 (3 / 2 H, s), 3.

4 6 ( 3 / 2 H , s ) , 3 . 6 3 ( 1 / 2 H , d ) ,  
 3 . 7 1 ( 3 / 2 H , s ) , 3 . 7 8 ( 3 / 2 H ,  
 s ) , 3 . 9 3 ( 3 / 2 H , s ) , 4 . 3 5 ~ 4 .  
 5 0 ( 2 H , m ) , 5 . 1 2 ( 1 / 2 H , d ) , 5 .  
 4 7 ( 1 / 2 H , d ) , 5 . 7 4 ( 1 / 2 H , d ) ,  
 5 . 7 8 ( 1 / 2 H , d ) , 5 . 8 4 ( 1 / 2 H ,  
 d ) , 6 . 0 9 ( 1 / 2 H , s ) , 6 . 6 5 ( 1 H ,  
 d ) , 6 . 8 3 ( 1 H , d ) , 6 . 9 6 ( 1 / 2 H ,  
 d ) , 7 . 0 4 ( 1 H , d ) , 7 . 0 8 ( 1 / 2 H ,  
 d ) , 7 . 2 1 ( 1 H , d ) , 7 . 4 2 ( 1 / 2 H ,  
 s ) , 7 . 8 0 ( 1 / 2 H , d ) , 8 . 0 0 ( 1 /  
 2 H , d ) .

E I M S : m / z 4 5 6 ( M <sup>+</sup> ) .

( b ) 前記 ( a ) で得られた化合物 a - 1 と化合物 a - 2 との 1 : 1 の混合物 ( 6 3 1 m g , 1 . 3 8 m m o l ) の塩化メチレン ( 1 5 m l ) 溶液に、二酸化マンガンを ( 1 . 2 6 g ) を加え、室温で 1 3 時間攪拌した。さらに二回に分けて二酸化マンガンを ( 1 . 2 6 g ) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄後、溶媒を減圧留去した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 ) により精製して、黄色油状のエチル 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 5 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル )

－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 5－カルボキシレート  
(b－1 : L P) (256 mg, 41%) を得、さら  
に淡黄色結晶状粉末のエチル 1－(4－メトキシベン  
ジル)－ 5－(5－メトキシ－ 4－メチル－ 2－ニトロ  
ベンゾイル)－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 4－カルボ  
キシレート (b－2 : M P) (310 mg, 49%)  
を得た。

b－1 (L P) ;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.38 (3 H, t), 2.32 (3 H, s), 3.78 (3 H, s), 3.93 (3 H, s), 4.43 (2 H, q), 5.71 (2 H, s), 6.85 (2 H, d), 6.90 (1 H, s), 7.24 (2 H, d), 8.02 (1 H, d).

EIMS : m/z 454 (M<sup>+</sup>).

b－2 (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.16 (3 H, t), 2.31 (3 H, s), 3.79 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 4.07 (2 H, q), 5.82 (2 H, s), 6.69 (1 H, s), 6.88 (2 H, d), 7.42 (2 H, d), 7.89 (1 H, d).

EIMS : m/z 454 (M<sup>+</sup>).

(c) 前記 (b) で得られたエチル 1－(4－メ



トキシベンジル) - 4 - (5 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (b - 1) (243 mg, 0.535 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.1 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。反応液をエーテルで希釈し、水を加えた。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、水、そして飽和食塩水で洗った。

有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、淡黄色結晶状粉末の1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸 (c - 1' : LP) (204 mg, 89%) を得た。次いで得られた1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (5 - メトキシ - 4 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボン酸 (c - 1' : LP) (200 mg, 0.469 mmol) を、エタノール (12 ml) と、酢酸エチル (12 ml) との混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素 (25 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で6.5時間攪拌した。反応液をセライトでろ過後、濾液を減圧濃縮し、析出物を濾取して、赤色結晶状粉末の4 - (2 - アミノ - 5 - メトキシ - 4 - メチルベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボ

ン酸 (c-1 : LP) (178 mg, 96%) を得た。

c-1' (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.36 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.02 (2H, s), 6.84 (2H, d), 6.85 (1H, s), 7.40 (2H, d), 8.10 (1H, s), 13.85 (1H, brs).

SIMS :  $m/z$  427 ( $M^+ + 1$ ).

c-1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.24 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.06 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.86 (2H, d), 7.45 (2H, d), 8.36 (1H, s)

SIMS :  $m/z$  397 ( $M^+ + 1$ ).

また、上記と同様に、前記 (b) で得られたエチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート (b-2) (288 mg, 0.638 mmol) を、テトラヒドロフラン (7 ml) 溶液中で、1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.3 ml) によって室温で4.5時間加水分解することにより、1-(4-メトキシベンジル)-5-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,

3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2' : M P)  
(256 mg, 94%) を得た。

さらに得られた 1-(4-メトキシベンジル)-5-(5-メトキシ-4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2' : M P) (252 mg, 0.591 mmol) を、エタノール (10 ml) と、酢酸エチル (10 ml) との混合溶媒に溶解し、10% パラジウム炭素 (31 mg) を用いて、水素雰囲気下、室温で一晩接触還元することにより、5-(2-アミノ-5-メトキシ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2 : M P) (216 mg, 92%) を得た。

c-2' (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.31 (3 H, s), 3.81 (3 H, s), 3.90 (3 H, s), 5.81 (2 H, s), 6.81 (1 H, s), 6.91 (2 H, d), 7.48 (2 H, d), 7.92 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  427 ( $M^+ + 1$ ).

c-2 (M P) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.13 (3 H, s), 3.29 (3 H, s), 3.68 (3 H, s), 5.45 (2 H, brs), 5.82 (1 H, s).

, 6.47 (1 H, s), 6.64 (2 H, d),  
7.06 (2 H, d).

F D M S : m / z 396 (M<sup>+</sup>).

(d) アルゴン雰囲気下、4-(2-アミノ-5-メトキシ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(c-1) (173 mg, 0.436 mmol)の塩化メチレン(4 ml)溶液に、氷冷下でトリブチルアミン(0.11 ml, 0.462 mmol)、2-フルオロ-1-メチルピリジニウム p-トルエンスルホネート(136 mg, 0.480 mmol)、そして3,4-ジヒドロ-2 H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-オン(78 mg, 0.526 mmol)を順に加え、氷冷下で1時間、さらに室温で一晩攪拌した。

反応混合物に水を加え、析出している沈殿を濾取した。この沈殿を塩化メチレン、および水で洗浄した後乾燥して、淡黄色結晶状粉末の8-メトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5 H), 10-ジオキソ-3 H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c]

[1]ベンゾアゼピン(d-1:LP)を得た。また濾液を塩化メチレンで抽出し、希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。

析出した沈殿を濾取して、同じく 8-メトキシ-3-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H)-10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン (d-1:LP) を合計で 25 mg (15%) 得た。

d-1 (LP) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.21 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.09 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.35 (1H, s), 7.64 (1H, s), 11.39 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  379 ( $M^+ + 1$ )

また、上記と同様にして、前記 (c) で得られた化合物 5-(2-アミノ-5-メトキシ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸 (c-2) (216 mg, 0.545 mmol) から、8-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H)-10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (d-2:MP) (143 mg, 69%) を得た。

d-2 (MP) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.21 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.86 (3H,

s), 6.02 (2H, s), 6.91 (2H, d),  
 7.29 (2H, d), 7.36 (1H, s),  
 7.56 (1H, s), 11.26 (1H, s).

EIMS:  $m/z$  378 ( $M^+$ ).

(e) 8-メトキシ-1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(d-2) (140 mg, 0.370 mmol) に、アニソール (0.4 ml) とトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) とを加え、60℃で2.5時間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去した。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテル、および水で洗浄した後乾燥して、黄色粉末の標記化合物: 8-メトキシ-7-メチル-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(e) (81 mg, 85%) を得た。この8-メトキシ-7-メチル-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(e) (76 mg, 0.294 mmol) に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶解し、これをダイアイオンHP-20(水:アセトン=9:1)を用いて精製して、淡黄色粉末の標記化合物8-メトキシ-7-メチル-4(5H)、10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンのナトリウム塩(e') (8

2 m g , 80 %) を得た。

e ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.21 (3 H, s), 3.86 (3 H, s), 7.37 (1 H, s), 7.66 (1 H, s), 11.28 (1 H, s).

e' ;

FDMS :  $m/z$  258 ( $M^+ - Na + 1$ ).

実施例 4 に示す化合物を、実施例 46 に示す試薬を用い、実施例 46 に準じ合成した。

#### 実施例 46

7-メチル-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピ  
ン

(a) 4-メチル-2-ニトロベンズアルデヒドとプロピオール酸エチルを出発原料として、実施例 4 に準じ、1.56 N ブチルリチウムのヘキサン溶液に代えて以下の試薬を用いて、エチル 4-ヒドロキシ-4-(4-メチル-2-ニトロフェニル)-2-ブチノエートを調製した。

(a-1) アルゴン雰囲気下、 $-65^\circ\text{C}$  で、プロピオール酸エチル (6.6 ml, 65 mmol) のテト

ラヒドロフラン（70 ml）溶液に、1.0 M リチウムビストリメチルシリルアミドのテトラヒドロフラン溶液（65 ml, 65 mmol）を加え、20 分間攪拌した。次いで、この反応液に 4-メチル-2-ニトロベンズアルデヒド（8.3 g, 50 mmol）のテトラヒドロフラン（30 ml）溶液を加え、-65℃でさらに3 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（80 ml）、または酢酸（13.0 ml, 220 mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液を加え、さらに水を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-（4-メチル-2-ニトロフェニル）-2-ブチノエート（13.5 g）を得た。

（a-2） アルゴン雰囲気下、-65℃で、プロピオール酸エチル（1.2 ml, 12.0 mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液に、2.0 M リチウムジイソプロピルアミドのヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン混合溶液（6.0 ml, 12.0 mmol）を加え、20 分間攪拌した。次いで、この反応液に 4-メチル-2-ニトロベンズアルデヒド（1.65 g, 10 mmol）のテトラヒドロフラン（10 ml）溶液を加え、-65℃でさらに3 時間攪拌した。



反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（20 ml）、または酢酸（13.0 ml, 220 mmol）のテトラヒドロフラン（20 ml）溶液を加え、さらに水を加えた後、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-（4-メチル-2-ニトロフェニル）-2-ブチノエート（2.60 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.31 (1H, t), 2.46 (3H, s), 3.37 (1H, d), 4.24 (2H, q), 6.10 (1H, d), 7.51 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.86 (1H, d).

FDM S :  $m/z$  264 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-（4-メチル-2-ニトロフェニル）-2-ブチノエート（6.9 g, 26 mmol）をトルエン（30 ml）に溶解し、これに4-メトキシベンジルアジド（8.20 g, 50.0 mmol）を加え、100℃で6時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を留去し、酢酸エチル（4 ml）を加え、さらにヘキサン（80 ml）を加えた。析出物を濾取し、ヘキサンで洗浄した後乾燥して、実施例4の a と同一化合

物の黄色結晶状粉末のエチル 4 - (ヒドロキシー (4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) メチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレートと、エチル 5 - (ヒドロキシー (4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) メチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレートの 1 : 1 との混合物 (10.0 g, 94.0%, 2 工程) を得た。

(c) 前記 (b) で得られた化合物エチル 4 - (ヒドロキシー (4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) メチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレートと、エチル 5 - (ヒドロキシー (4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) メチル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレートとの 1 : 1 の混合物 (16.0 g, 37.6 mmol) の塩化メチレン (180 ml) 溶液に、二酸化マンガン (49.0 g) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液をセライトでろ過し、塩化メチレン (200 ml) で洗浄した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を乾燥して、褐色油状のエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (4 - メチル - 2 - ニトロベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (実施例 4, b - 1) とエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (4 -

メチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (実施例 4, b-2) の 1 : 1 の混合物 (15.5 g, 97.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.14 (3 / 2 H, t), 1.37 (3 / 2 H, t), 2.51 (3 / 2 H, s), 2.53 (3 / 2 H, s), 3.77 (3 / 2 H, s), 3.79 (3 / 2 H, s), 4.08 (1 H, q), 4.43 (1 H, q), 5.72 (1 H, s), 5.78 (1 H, s), 6.80 ~ 6.87 (2 H, m), 7.18 ~ 7.27 (3 / 2 H, m), 7.34 ~ 7.37 (1 H, m), 7.43 ~ 7.46 (1 / 2 H, m), 7.50 ~ 7.59 (1 H, m), 7.80 (1 / 2 H, s), 7.90 (1 / 2 H, s).

SIMS :  $m/z$  425 ( $M^+ + 1$ ).

(d) 前記 (c) で得られたエチル 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレートとの 1 : 1 の混合物 (15.5 g, 36.6 mmol) を酢酸エチル

(350 ml) 溶液に溶かし、10%パラジウム炭素(1.5 g)を加え、水素雰囲気下、室温で8.5時間攪拌した。

反応液をセライトでろ過した後、濾液を減圧濃縮した。析出物を濾取して、黄色油状のエチル 4-(2-アミノ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 5-(2-アミノ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレートとの1:1の混合物(13.8 g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.07~1.13 (3 H, m), 2.23 (3/2 H, s), 2.26 (3/2 H, s), 3.69 (3/2 H, s), 3.79 (3/2 H, s), 4.17~4.24 (2 H, m), 5.45 (1 H, br s), 5.85 (1 H, s), 6.17~6.20 (1/2 H, m), 6.32~6.39 (2 H, m), 6.46~6.49 (1 H, m), 6.57~6.59 (1/2 H, m), 6.65~6.68 (1 H, m), 6.87 (1 H, d), 7.08 (1 H, d), 7.26~7.28 (1 H, m), 7.34~7.36 (1 H, m).

SIMS: m/z 395 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(e) 前記 (d) で得られたエチル 4-(2-アミノ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレートと、エチル 5-(2-アミノ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレートの1:1との混合物(2.72g, 6.9mmol)をメタノール(7ml)に溶かし、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(3.4ml, 13.9mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で16時間攪拌した。

反応液に1N塩酸(15ml)とメタノール(20ml)、またはジエチルエーテル(20ml)を加えた。析出した沈殿を濾取し、メタノールまたはジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の3-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン(実施例4, d-1)と、1-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(実施例4, d-2)との1:1の混合物(1.85g, 77%)を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.36 (3H, s), 3.71 (3H, s), 5.99 (1H, s), 6.07 (1H, s), 6.89

~ 6. 91 (2 H, m), 7. 12 (1 / 2 H, d), 7. 17 (1 / 2 H, d), 7. 27 ~ 7. 32 (3 H, m), 8. 07 (1 / 2 H, d), 8. 13 (1 / 2 H, d), 11. 3 (1 / 2 H, s), 11. 4 (1 / 2 H, s).  
 SIMS: m / z 349 ( $M^+ + 1$ ).

(f) 前記 (e) で得た 3 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピンと、1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピンの 1 : 1 との混合物 (4. 8 g, 13. 8 mmol) に、アニソール (10 ml) とトリフルオロ酢酸 (100 ml) とを加え、70 °C で 3 時間攪拌した。

反応溶媒を減圧下留去した後、残渣に水 (50 ml) と、イソプロピルエーテル (50 ml) またはジエチルエーテル (50 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、これをイソプロピルエーテルまたはジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、実施例 4 の標記化合物と同一の黄色結晶状粉末の標記化合物 : 7 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (3. 0 g, 95 %) を得た。

(g) 前記 (f) で得た 7-メチル-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (1.14 g, 5 mmol) をジメチルスルホキシド (15 ml) に溶かし、28% ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (1.25 ml, 4.9 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。この反応液にアセトン (100 ml)、またはジエチルエーテル (200 ml) を加えた。析出した沈殿を濾取し、これをアセトンまたはジエチルエーテルで洗浄した後乾燥した。

この析出物を水 (120 ml) に溶解後、ダイアイオン HP-20 (水：アセトン = 9 : 1 ~ 7 : 3) を用いて精製し、凍結乾燥して、無色粉末の標記化合物：7-メチル-4 (5 H)、10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンのナトリウム塩 (1.24 g, 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  1.87 (3 H, s), 6.50 (1 H, s), 6.58 (1 H, dz), 7.76 (1 H, d).

FDM S : m/z 228 ( $\text{M}^+ - \text{Na} + 1$ ).

また、この実施例 46 の化合物は、実施例 37 ~ 38 に示されるように、実施例 4 と同様の反応工程で、実施例 46 の (c) で得られた 3-(4-メトキシベンジル)

－ 7 － メチル － 4 ( 5 H ) , 1 0 － ジオキソ － 3 H － 1 ,  
 2 , 3 － トリアゾロ [ 5 , 4 － c ] [ 1 ] ベンゾアゼピ  
 ンと、 1 － ( 4 － メトキシベンジル ) － 7 － メチル － 4  
 ( 5 H ) , 1 0 － ジオキソ － 1 H － 1 , 2 , 3 － トリア  
 ザロ [ 4 , 5 － c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンの混合物から  
 調製することができる。

#### 実施例 4 7

3 － ( 4 － メトキシベンジル ) － 7 － メチル － 4 ( 5 H )  
, 1 0 － ジオキソ － 3 H － 1 , 2 , 3 － トリアゾロ [ 5 ,  
4 － c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンおよび、 1 － ( 4 － メト  
キシベンジル ) － 7 － メチル － 4 ( 5 H ) , 1 0 － ジオ  
キソ － 1 H － 1 , 2 , 3 － トリアゾロ [ 4 , 5 － c ]  
[ 1 ] ベンゾアゼピン

( a ) エチル 1 － ( 4 － メトキシベンジル ) － 4  
 － ( 4 － メチル － 2 － ニトロベンゾイル ) － 1 , 2 , 3  
 － トリアゾール － 5 － カルボキシレートと、エチル 1  
 － ( 4 － メトキシベンジル ) － 5 － ( 4 － メチル － 2 －  
 ニトロベンゾイル ) － 1 , 2 , 3 － トリアゾール － 4 －  
 カルボキシレートとの 1 : 1 の混合物 ( 7 . 2 4 g ,  
 1 7 . 0 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 8 0 m l )  
 溶液に、 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 ( 4 5 m l ) を加  
 え、室温で 2 時間攪拌した。

反応液を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽



和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、無色結晶状粉末の 1-(4-メトキシベンジル)-4-(4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(実施例 4, c-1')と、1-(4-メトキシベンジル)-5-(4-メチル-2-ニトロベンゾイル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(実施例 4, c-2')との 3:2 の混合物(6.3g 93%)を得た。次いでこれをエタノール(125ml)と酢酸エチル(250ml)との混合溶媒に溶かし、10%パラジウム炭素(680mg)を加え、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。

反応液をセライトでろ過した後、濾液を減圧濃縮し、乾燥して、黄色結晶状粉末の 4-(2-アミノ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(実施例 4, c-1)と、5-(2-アミノ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(実施例 4, c-2)との 3:2 の混合物(5.6g, 96%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.23~2.42 (3H, m), 3.69~3.80 (3H, m), 5.40~5.62 (2H, m), 6.04 (4/5H, s), 6.19 (2/5H, d),

6. 4 6 (3 / 5 H, s), 6. 5 0 ~ 6. 6 0  
 (7 / 5 H, m), 6. 6 7 (6 / 5 H, d),  
 6. 8 6 (4 / 5 H, d), 7. 0 7 (6 / 5 H,  
 d), 7. 4 5 (4 / 5 H, d), 8. 6 0  
 (2 / 5 H, d).

F D M S : m / z 3 6 6 (M<sup>+</sup>).

(b) アルゴン雰囲気下、前記 (a) で得られた 4  
 - (2 - アミノ - 4 - メチルベンゾイル) - 1 - (4 -  
 メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 -  
 カルボン酸と、5 - (2 - アミノ - 4 - メチルベンゾイ  
 ル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - ト  
 リアゾール - 4 - カルボン酸との 3 : 2 の混合物 (2.  
 2 g, 6 mmol) の塩化メチレン (30 ml) 溶液  
 に、氷冷下でトリブチルアミン (1. 57 ml, 6.  
 6 mmol)、2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウム  
 p - トルエンスルホネート (2. 16 g, 7. 2 mm  
 ol)、そして 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピリド [1,  
 2 - a] ピリミジン - 2 - オン (1. 16 g, 7. 8  
 mmol) を順に加え、1 時間室温で攪拌し、さらに 5  
 0 °C で 1 時間加熱環流した。

反応混合物に酢酸エチルと水とを加えた。析出した沈  
 殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、  
 黄色結晶状粉末の標記化合物：3 - (4 - メトキシベン  
 ジル) - 7 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3

H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベン  
ゾアゼピン (実施例 4, d - 1) と、1 - (4 - メトキシ  
ベンジル) - 7 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキ  
ソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1]  
ベンゾアゼピン (実施例 4, d - 2) の 3 : 2 との混合  
物 (0.9 g, 43%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 2.36 (3  
H, s), 3.71 (3 H, s), 5.99 (6 /  
5 H, s), 6.07 (4 / 5 H, s), 6.89  
~ 6.91 (2 H, m), 7.12 (3 / 5 H, d,  
J = 8.4 Hz), 7.17 (2 / 5 H, d,  
J = 8.4 Hz), 7.27 ~ 7.33 (3 H,  
m), 8.07 (3 / 5 H, d), 8.13  
(2 / 5 H, d), 11.3 (3 / 5 H, s),  
11.4 (2 / 5 H, s).  
SIMS : m / z 349 (M<sup>+</sup> + 1).

また、以下に示す方法で、実施例 47 の (b) で得ら  
れた化合物と同一の化合物を得た。

(c - 1) 4 - (2 - アミノ - 4 - メチルベンゾイ  
ル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - ト  
リアゾール - 5 - カルボン酸と、5 - (2 - アミノ - 4  
- メチルベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル)

－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 4－カルボン酸との 3 : 2 の混合物 ( 14 g, 38.3 mmol ) に、塩化メチレン ( 50 ml ) とトリエチルアミン ( 5.53 ml, 40 mmol ) とを加え溶解した後、溶媒を減圧留去して、トリエチルアミン塩 ( 17.0 g, 95% ) を調製した。

このトリエチルアミン塩 ( 4.67 g, 10 mmol ) の塩化メチレン ( 100 ml ) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン ( 4.15 ml, 30 mmol )、そして 2－クロロ－ 1－メチルピリジニウム ヨーゾド ( 3.83 g, 15 mmol ) を順に加え、15 時間室温で攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水とを加え、析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 3－( 4－メトキシベンジル )－ 7－メチル－ 4 ( 5 H ), 10－ジオキソ－ 3 H－ 1, 2, 3－トリアゾロ [ 5, 4－c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンと、1－( 4－メトキシベンジル )－ 7－メチル－ 4 ( 5 H ), 10－ジオキソ－ 1 H－ 1, 2, 3－トリアゾロ [ 4, 5－c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンの 3 : 2 との混合物 ( 2.1 g, 60% ) を得た。

( c－2 ) 前記 ( c－1 ) と同様に調製した 4－( 2－アミノ－ 4－メチルベンゾイル )－ 1－( 4－メトキシベンジル )－ 1, 2, 3－トリアゾール－ 5－カルボン酸と、5－( 2－アミノ－ 4－メチルベンゾイル )

－ 1 － ( 4 － メ ト キ シ ベ ン ジ ル ) － 1 , 2 , 3 － ト リ ア  
 ゾ ー ル － 4 － カ ル ボ ン 酸 と の 3 : 2 の 混 合 物 の ト リ エ チ  
 ル ア ミ ン 塩 ( 9 . 3 g , 2 0 m m o l ) を N , N － ジ  
 メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド ( 1 0 0 m l ) に 溶 解 し 、 こ れ に 、  
 氷 冷 下 で ト リ エ チ ル ア ミ ン ( 5 . 6 m l , 4 0 m m o  
 l ) と 、 ( ベ ン ゾ ト リ ア ゾ ー ル － 1 － イ ル ) オ キ シ ト リ  
 ス ( ジ メ チ ル ア ミ ノ ) フ ォ ス フ ォ ニ ウ ム ヘ キ サ フ ル オ  
 ロ フ ォ ス フ ェ イ ト ( 1 3 . 3 g , 3 0 m m o l ) と を  
 順 に 加 え 、 室 温 1 5 時 間 攪 拌 し た 。

反 応 混 合 物 に 酢 酸 エ チ ル と 水 と を 加 え た 。 析 出 し た 沈  
 澱 を 濾 取 し 、 ジ エ チ ル エ ー テ ル で 洗 浄 し た 後 乾 燥 し て 、  
 黄 色 結 晶 状 粉 末 の 標 記 化 合 物 : 3 － ( 4 － メ ト キ シ ベ ン  
 ジ ル ) － 7 － メ チ ル － 4 ( 5 H ) , 1 0 － ジ オ キ ソ ー 3  
H － 1 , 2 , 3 － ト リ ア ゾ ロ [ 5 , 4 － c ] [ 1 ] ベ ン  
 ゾ ア ゼ ピ ン と 、 1 － ( 4 － メ ト キ シ ベ ン ジ ル ) － 7 － メ  
 チ ル － 4 ( 5 H ) , 1 0 － ジ オ キ ソ ー 1 H － 1 , 2 , 3  
 － ト リ ア ゾ ロ [ 4 , 5 － c ] [ 1 ] ベ ン ゾ ア ゼ ピ ン と の  
 3 : 2 の 混 合 物 ( 4 . 2 3 g , 6 1 % ) を 得 た 。

実 施 例 4 の d - 1 に 示 す 化 合 物 は 、 実 施 例 4 8 に 示 す  
 方 法 を 用 い て も 合 成 す る こ と が で き る 。

#### 実 施 例 4 8

3 － ( 4 － メ ト キ シ ベ ン ジ ル ) － 7 － メ チ ル － 4 ( 5 H )

10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 4-(2-アミノ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(17mg, 0.05mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液に、氷冷下でジフェニルホスホリルアジド(0.016ml, 0.075mmol)を加え、室温で45時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水とを加えた。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物: 3-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H)-10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン(10.4mg, 60%)を得た。

(b) 4-(2-アミノ-4-メチルベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボン酸(17mg, 0.05mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)溶液に、氷冷下で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(8.1mg, 0.06mmol)と、N-メチルモルホリン(0.007ml, 0.06mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(8.1mg, 0.06mmol)とを加え、室温で45時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水

とを加えた。析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物 3-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-4(5H)-10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン(8.5 mg, 53%)を得た。

実施例 9 に示す化合物は、実施例 49 の方法を用いても合成することができる。

#### 実施例 49

5-メチル-4(5H)-10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、5-エトキシカルボニル-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(311 mg, 1.02 mmol)の塩化メチレン(3 ml)溶液に、N-メチルアニリン(0.1 ml, 0.923 mmol)とピリジン(0.32 ml, 3.96 mmol)とを加えた。反応液を-30℃に冷却した後、オキシ塩化リン(192 mg, 1.25 mmol)の塩化メチレン(0.5 ml)溶液を加えた。-30℃で1時間攪拌した後、水を加え反応を止めた。

反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）により精製して、黄色結晶状粉末のエチル １－（４－メトキシベンジル）－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルカルバモイル）－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキシレート（３２９ｍｇ， ９０．４％）を得た。

E I M S :  $m/z$  394 ( $M^+$ )

(b) 前記(a)で得られたエチル １－（４－メトキシベンジル）－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルカルバモイル）－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキシレート（３３１ｍｇ， ０．８３９ｍｍｏｌ）を、エタノール（１ｍｌ）と水（３．５ｍｌ）との混合溶液に溶解させた。この反応液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１．５ｍｌ）を加え、室温で２８．５時間攪拌した。

反応液にジエチルエーテルを加えた後、水層を分離した。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、黄色結晶状粉末の１－（４－メトキシベンジル）－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルカルバモイル）－１，２，３－トリアゾール－５－カルボン酸（２７６ｍｇ， ８９．８％）を得た。



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.44 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.95 (2H, d), 7.40 (2H, d).

SIMS :  $m/z$  367 ( $M^+ + 1$ )

(c) アルゴン雰囲気下、(b) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-4-(N-メチル-N-フェニルカルバモイル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (152 mg, 0.415 mmol) の塩化メチレン (5 ml) 溶液に、オキサリルクロリド (0.07 ml, 0.802 mmol) とジメチルホルムアミド (0.05 ml) とを加え、0℃で15分、続いて室温で45分攪拌した。

溶媒を減圧留去し、残渣を一度乾固させた後、再び塩化メチレン (5 ml) に溶解させた。反応液を0℃まで冷却した後、塩化アルミニウム (211 mg, 1.58 mmol) を加え、0℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、反応を止めた後、有機物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にアニソールとトリフルオロ酢酸とを加え、60℃で2時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した後、析出した沈澱を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後乾燥して、実施例9の標記化合物と同一の黄色結晶状粉末の標記化合物 : 5-メチル-4(5H), 10-ジオキサ-1H-1,2,

3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピンを得た。

### 実施例 50

7-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 11 の (e-1: LP) で得られた 7-ホルミル-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [5, 4-c] [1] ベンゾアゼピン (193 mg, 0.533 mmol) をトルエン (40 ml) に懸濁し、2-トリフェニルホスホラニリデンプロピオン酸メチル (239 mg, 0.686 mmol) を加えた。70℃で3時間攪拌した後、反応溶媒を減圧留去した。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 3-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [5, 4-c] [1] ベンゾアゼピン (137 mg, 59.4%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.09 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.77 (3H,

s), 6.08 (2H, s), 6.90 (2H, d),  
7.31 (2H, d), 7.41 (1H, d),  
7.57 (1H, s), 7.63 (1H, s),  
8.25 (1H, d), 11.58 (1H, br s).  
SIMS: 433 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた3-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c][1]ベンゾアゼピン(137mg, 0.317mmol)に、アニソール(1.25ml)とトリフルオロ酢酸(5ml)とを加えた。65℃で3時間攪拌した後、反応溶媒を減圧留去した。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物、7-(2-メトキシカルボニル-2-メチル-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(96mg, 97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.10 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.40 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.67 (1H, s), 8.31 (1H, d), 11.49 (1H, br s).

SIMS:  $m/z$  313 ( $M^+ + 1$ ).

実施例 5 1

7 - ( 2 - ( 4 - メ ト キ シ ベ ン ゾ イ ル ) - ( E ) - エ テ  
ニ ル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジ オ キ ソ - 1 H - 1 , 2 ,  
3 - ト リ ア ゾ ロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベ ン ゾ ア ゼ ピ ン

2 - ト リ フ ェ ニ ル ホ ス ホ ラ ニ リ デ ン プ ロ ピ オ ン 酸 メ チ  
ル に 代 え て ト リ フ ェ ニ ル ホ ス ホ ラ ニ リ デ ン - ( 4 - メ ト  
キ シ ア セ ト フ ェ ノ ン ) を 用 い た 以 外 は 実 施 例 5 0 と 同 様  
の 反 応 、 お よ び 後 処 理 に よ り 以 下 の 化 合 物 を 得 た 。

( a ) 7 - ( 2 - ( 4 - メ ト キ シ ベ ン ゾ イ ル ) -  
( E ) - エ テ ニ ル ) - 3 - ( 4 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル ) -  
4 ( 5 H ) , 1 0 - ジ オ キ ソ - 3 H - 1 , 2 , 3 - ト リ  
ア ゾ ロ [ 5 , 4 - c ] [ 1 ] ベ ン ゾ ア ゼ ピ ン 、 黄 色 結 晶  
状 粉 末 ( 1 9 4 m g , 7 4 . 9 % ) ;  
<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : δ 3 . 7 2 ( 3  
H , s ) , 3 . 8 8 ( 3 H , s ) , 6 . 0 9 ( 2 H ,  
s ) , 6 . 9 1 ( 2 H , d ) , 7 . 1 2 ( 2 H , d )  
, 7 . 3 2 ( 2 H , d ) , 7 . 6 2 ( 1 H , d ) ,  
7 . 8 1 ( 1 H , s ) , 7 . 9 5 ( 1 H , d ) ,  
8 . 0 4 ( 1 H , d ) , 8 . 1 7 ( 2 H , d ) ,  
8 . 2 8 ( 1 H , d ) , 1 1 . 5 2 ( 1 H , b r s ) .

F D M S : m / z 4 9 4 ( M <sup>+</sup> ) .

( b ) 標 記 化 合 物 、 7 - ( 2 - ( 4 - メ ト キ シ ベ ン  
ゾ イ ル ) - ( E ) - エ テ ニ ル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジ

オキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c]  
[1] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (149 mg,  
quant.) ;

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 3.88 (3  
H, s), 7.11 (2H, d), 7.61 (1H,  
d), 7.85 (1H, s), 7.92 (1H, d),  
8.02 (1H, d), 8.16 (2H, d),  
8.33 (1H, d), 11.40 (1H, br s)

FDMS : m/z 374 (M<sup>+</sup>).

## 実施例 5 2

7 - (2 - (N - (2 - ジメチルアミノエチル) カルバ  
モイル) - (E) - エテニル) - 4 (5H), 10 - ジ  
オキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c]  
[1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 11 の (e - 2 : MP) で得られた 7  
- ホルミル - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H)  
, 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン (498 mg, 1.3  
7 mmol) をトルエン (100 ml) に懸濁し、トリ  
フェニルホスホラニリデン酢酸 tert - ブチル (6  
22 mg, 1.65 mmol) を加えた。70 °C で 3  
時間攪拌した後、反応溶媒を減圧留去した。析出した沈

殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 7 - ( 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - ( E ) - エテニル ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 426 mg , 67.5% ) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : δ 1.50 ( 9 H , s ) , 3.71 ( 3 H , s ) , 5.99 ( 2 H , s ) , 6.61 ( 1 H , d ) , 6.90 ( 2 H , d ) , 7.29 ( 2 H , d ) , 7.49 ( 1 H , d ) , 7.65 ( 1 H , d ) , 7.71 ( 1 H , s ) , 8.16 ( 1 H , d ) , 11.31 ( 1 H , b r s ) .

SIMS : m / z 461 ( M<sup>+</sup> + 1 ) .

( b ) 前記 ( a ) で得られた 7 - ( 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - ( E ) - エテニル ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 426 mg , 0.925 mmol ) にトリフルオロ酢酸 ( 40 ml ) を加えた。室温で1分間攪拌した後、反応溶媒を減圧留去した。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 7 - ( 2 - カルボキシー - ( E ) - エテニル ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 1

0 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (362 mg, 96.8%) を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (DMSO -  $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3 H, s), 5.99 (2 H, s), 6.62 (1 H, d), 6.90 (2 H, d), 7.29 (2 H, d), 7.52 (1 H, d), 7.64 (1 H, d), 7.72 (1 H, s), 8.17 (1 H, d), 11.35 (1 H, brs), 12.75 (1 H, brs) .

SIMS :  $m/z$  405 ( $M^+ + 1$ ) .

(c) 前記 (b) で得られた 7 - (2 - カルボキシ - (E) - エテニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (99 mg, 0.245 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (67 mg, 0.496 mmol)、N - メチルモルホリン (33  $\mu$ l, 0.300 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (59 mg, 0.308 mmol)、そして N, N - ジメチルエチレンジアミン (41  $\mu$ l, 0.373 mmol) を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、反応溶媒を減圧留去した。析出した沈殿を濾取

し、酢酸エチルと水とで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (2 - (N - (2 - ジメチルアミノエチル) カルバモイル) - (E) - エテニル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (37 mg, 31.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.76 (6 H, s), 3.20 ~ 3.30 (2 H, m), 3.50 ~ 3.60 (2 H, m), 3.71 (3 H, s), 5.99 (2 H, s), 6.74 (1 H, d), 6.90 (2 H, d), 7.29 (2 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.51 (1 H, d), 7.66 (1 H, s), 8.20 (1 H, d), 8.67 (1 H, br s), 11.44 (1 H, br s).  
SIMS :  $m/z$  475 ( $M^+ + 1$ ).

(d) 前記 (c) で得られた 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (2 - (N - (2 - ジメチルアミノエチル) カルバモイル) - (E) - エテニル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (37 mg, 0.0780 mmol) に、アニソール (0.25 ml) とトリフルオロ酢酸 (1 ml) とを加えた。70℃で10分間攪拌した後、反応溶媒を減圧留去した。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色



結晶状粉末の標記化合物：7-(2-(N-(2-ジメチルアミノエチル)カルバモイル)-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩(25 mg, 68.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.84 (6 H, s), 3.20~3.30 (2 H, m), 3.50~3.60 (2 H, m), 6.71 (1 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.53 (1 H, d), 7.68 (1 H, s), 8.32 (1 H, d), 8.58 (1 H, t), 11.40 (1 H, br s).

### 実施例 53

7-(2-(N-ベンジルカルバモイル)-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

実施例 52 の (b) で得られた 7-(2-カルボキシ-(E)-エテニル)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンを出発原料とし、N, N-ジメチルエチレンジアミンに代えてベンジルアミンを用いた以外は、実施例 52 と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) 7-(2-(N-ベンジルカルバモイル)-

(E) - エテニル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3 H, s), 4.42 (2 H, d), 6.00 (2 H, s), 6.81 (1 H, d), 6.90 (2 H, d), 7.20 ~ 7.40 (7 H, m), 7.43 (1 H, d), 7.49 (1 H, d), 7.66 (1 H, s), 8.20 (1 H, d), 8.84 (1 H, t), 11.42 (1 H, b r s) .

SIMS :  $m/z$  494 ( $M^+ + 1$ ) .

(b) 標記化合物、7 - (2 - (N - ベンジルカルバモイル) - (E) - エテニル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (20 mg、46.1%、2 行程) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) :  $\delta$  4.42 (2 H, d), 6.82 (1 H, d), 7.20 ~ 7.40 (5 H, m), 7.44 (1 H, d), 7.53 (1 H, d), 7.70 (1 H, s), 8.32 (1 H, d), 8.83 (1 H, t), 11.46 (1 H, b r s) .

実施例 5 4

4 (5 H), 10-ジオキソ-7-(2-(N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル)-(E)-エテニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

実施例 5 2 の (b) で得られた 7-(2-カルボキシ-(E)-エテニル)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピンを出発原料とし、N, N-ジメチルエチレンジアミンの代わりに (2-ピリジル)メチルアミンを用いた以外は、実施例 5 2 と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) 1-(4-メトキシベンジル)-4(5 H), 10-ジオキソ-7-(2-(N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル)-(E)-エテニル)-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (110 mg, 84.9%) ;  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 3.71 (3 H, s), 4.51 (2 H, d), 6.00 (2 H, s), 6.87 (1 H, d), 6.90 (2 H, d), 7.20 ~ 7.40 (2 H, m), 7.29 (2 H, d), 7.43 (1 H, d), 7.51 (1 H, d), 7.67 (1 H, s), 7.77 (1 H, d)

d), 8.20 (1H, d), 8.52 (1H, d),  
8.92 (1H, t), 11.41 (1H, s).

(b) 標記化合物: 4 (5H), 10-ジオキソ-  
7-(2-(N-(2-ピリジルメチル)カルバモイル)-  
(E)-エテニル)-1H-1,2,3-トリアゾロ  
[4,5-c][1]ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢  
酸塩、黄色結晶状粉末 (92 mg, 96.1%);  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.60 (2  
H, d), 6.86 (1H, d), 7.45 (1H,  
d), 7.40~7.60 (3H, m), 7.71  
(1H, s), 8.04 (1H, t), 8.33  
(1H, d), 8.64 (1H, d), 9.04  
(1H, t), 11.50 (1H, br s).  
SIMS: m/z 375 (M<sup>+</sup> - CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H).

#### 実施例 55

7-(N-(4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メ  
チルベンジル)カルバモイル-(E)-エテニル)-4  
(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリア  
ゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、4-シアノベンジルプロ  
ミド (3.20 g, 16.3 mmol) のテトラヒド  
ロフラン (30 ml) 溶液に、4-メチルピペラジン

(2.00 g, 20.0 mmol) と炭酸カリウム (3.41 g, 24.7 mmol) とを加えた。室温で18時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗った後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、無色結晶状粉末の4-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)ベンゾニトリル (1.49 g, 42.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.20 ~ 2.70 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.55 (2H, s), 7.45 (2H, d), 7.60 (2H, d).

SIMS :  $m/z$  215 ( $M^+ + 1$ ).

(b) アルゴン雰囲気下、氷浴中で、水素化アルミニウムリチウム (170 mg, 4.48 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 懸濁液に、前記 (a) で得られた4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチルベンゾニトリル (511 mg, 2.37 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液を加えた。室温で19.5時間攪拌した後、氷浴中で水 (2 ml)、5N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を順に加え、室温でさらに30分攪拌した。反応混合物に無水硫酸マグネシウムを加えた後、セライトで濾過した。溶媒を減圧留去

して、無色油状の 4 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル  
メチル ) ベンジルアミン ( 4 9 1 m g , 9 4 . 5 % )  
を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  2 . 2 0 ~ 2 . 7  
0 ( 4 H , m ) , 2 . 2 8 ( 3 H , s ) , 3 . 4 9  
( 2 H , s ) , 3 . 8 5 ( 2 H , s ) , 7 . 2 0 ~  
7 . 3 0 ( 4 H , m ) .

SIMS :  $m/z$  220 (  $M^+ + 1$  ) .

実施例 5 2 の ( b ) で得られた 7 - ( 2 - カルボキシ  
- ( E ) - エテニル ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル )  
- 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト  
リアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンを出発原  
料とし、N , N - ジメチルエチレンジアミンに代えて  
( b ) で得た 4 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) メ  
チルベンジルアミンを用いた以外は、実施例 5 2 と同様  
の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

( c ) 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 7 - ( N -  
( 4 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル ) メチルベンジ  
ル ) カルバモイル - ( E ) - エテニル ) - 4 ( 5 H ) ,  
1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 ,  
5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 ( 5 7  
m g , 7 5 . 9 % ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) :  $\delta$  2 . 2 8 ( 3

H, s), 3.20 ~ 3.70 (4 H, m), 3.45 (2 H, s), 3.71 (3 H, s), 4.40 (2 H, d), 6.00 (2 H, s), 6.81 (1 H, d), 6.90 (2 H, d), 7.20 ~ 7.30 (4 H, m), 7.29 (2 H, d), 7.42 (1 H, d), 7.49 (1 H, d), 7.66 (1 H, s), 8.20 (1 H, d), 8.83 (1 H, t), 11.42 (1 H, br s).

SIMS:  $m/z$  606 ( $M^+ + 1$ ).

(d) 標記化合物: 7-(N-(4-(4-メチル-1-ピペラジニルメチル)ベンジル)カルバモイル-(E)-エテニル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩、黄色結晶状粉末 (54 mg, 80.6%);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.77 (3 H, s), 3.70 (3/2 H, s), 3.72 (3/2 H, s), 4.43 (2 H, d), 6.83 (1 H, d), 7.20 ~ 7.40 (4 H, m), 7.44 (1 H, d), 7.53 (1 H, d), 7.70 (1 H, s), 8.33 (1 H, d), 8.87 (1 H, t), 11.48 (1 H, br s).

SIMS:  $m/z$  486 ( $M^+ - 2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} + 1$ ).

実施例 5 6

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (2 - (N - (1 H  
- テトラゾール - 5 - イル) カルバモイル) - (E) -  
エテニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 -  
c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 5 2 の (b) で得られた 7 - (2 - カ  
 ルボキシ - (E) - エテニル) - 1 - (4 - メトキシベ  
 ンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2,  
 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン  
 (247 mg, 0.611 mmol) の N, N - ジメ  
 チルホルムアミド (25 ml) 溶液に、室温でトリブチ  
 ルアミン (0.16 ml, 0.672 mmol)、お  
 よび 2 - クロロ - 1 - メチルピリジニウム p - トルエ  
 ンスルホネート (204 mg, 0.680 mmol)  
 を加えた。1 時間攪拌した後、3, 4 - ジヒドロ - 2 H  
 - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - オン (115  
 mg, 0.776 mmol)、および 5 - アミノ - 1  
 H - テトラゾール (88 mg, 1.03 mmol) を  
 加えた。室温で更に 60 時間攪拌した後、反応溶媒を減  
 圧留去した。析出した沈殿を濾取し、酢酸エチル、メタ  
 ノール、そして水で洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉  
 末の 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10  
 - ジオキソ - 7 - (2 - (N - (1 H - テトラゾール -  
 5 - イル) カルバモイル) - (E) - エテニル) - 1 H



— 1, 2, 3 — トリアゾロ [4, 5 — c] [1] ペンゾ  
アゼピン (207 mg, 71.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO —  $d_6$ ) :  $\delta$  3.72 (3  
H, s), 6.00 (2 H, s), 6.91 (2 H,  
d), 6.99 (1 H, d), 7.30 (2 H, d),  
7.55 (1 H, d), 7.70 (1 H, d),  
7.76 (1 H, s), 8.24 (1 H, d),  
11.47 (1 H, br s), 12.42 (1 H, br  
s) .

SIMS  $m/z$  472 ( $M^+ + 1$ ) .

(b) 前記 (a) で得られた 1 — (4 — メトキシベン  
ジル) — 4 (5 H), 10 — ジオキソー 7 — (2 —  
(N — (1 H — テトラゾール — 5 — イル) カルバモイル)  
— (E) — エテニル) — 1 H — 1, 2, 3 — トリアゾロ  
[4, 5 — c] [1] ペンゾアゼピン (207 mg,  
0.439 mmol) に、アニソール (1.5 ml) と  
トリフルオロ酢酸 (6 ml) とを加えた。70℃で10  
分間攪拌した後、反応溶媒を減圧留去した。析出した沈  
殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥した。  
得られた結晶状粉末をダイアイオン HP — 20 (溶出溶  
媒は水) を用いて精製して、淡黄色粉末の標記化合物：  
4 (5 H), 10 — ジオキソー 7 — (2 — (N — (1 H  
— テトラゾール — 5 — イル) カルバモイル) — (E) —  
エテニル) — 1 H — 1, 2, 3 — トリアゾロ [4, 5 —

c] [1] ベンゾアゼピンの 2 ナトリウム塩 (122 mg, 72.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.00 (1 H, d), 7.41 (1 H, d), 7.49 (1 H, d), 7.65 (1 H, s), 8.31 (1 H, d), 10.71 (2 H, brs).

F D M S :  $m/z$  351 ( $M^+ - 2Na$ ).

### 実施例 57

7-(ヒドロキシイミノ)メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c]  
[1] ベンゾアゼピン

実施例 11 の (f) で得られた 7-ホルミル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (121 mg, 0.5 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (25 ml) に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (42 mg, 0.6 mmol) とピリジン (1.0 ml) とを加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液 (2 ml) とジエチルエーテル (100 ml) とを加えた。析出した沈殿を濾取し、水、およびジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 7-(ヒドロキシイミノ)メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1]

ベンゾアゼピン (110 mg, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.52 (1 H, dd), 7.78 (1 H, d), 8.18 (1 H, s), 8.30 (1 H, d), 11.48 (1 H, s), 11.81 (1 H, s).

FDM S :  $m/z$  257 ( $M^+$ ).

### 実施例 58

7-(メトキシイミノ)メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c]

#### [1] ベンゾアゼピン

ヒドロキシルアミン塩酸塩に代えてO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いた以外は、実施例 57 と同様の反応、および後処理により、黄色結晶状粉末の標記化合物 : 7-(メトキシイミノ)メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (120 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.97 (3 H, s), 7.53 (1 H, dd), 7.78 (1 H, d), 8.28 (1 H, s), 8.31 (1 H, d), 11.46 (1 H, br s).

SIMS :  $m/z$  272 ( $M^+ + 1$ ).

実施例 5 9

7 - (ベンジルオキシイミノ) メチル - 4 (5 H) , 1  
0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5  
- c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

ヒドロキシルアミン塩酸塩に代えて O - ベンジルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いた以外は、実施例 5 7 と同様の反応、および後処理により、黄色結晶状粉末の、黄色結晶状粉末の標記化合物、7 - (ベンジルオキシイミノ) メチル - 4 (5 H) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 9 4 m g , 9 0 % ) を得た。

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : δ 4 . 5 1 ~ 5 . 2 4 ( 2 H , m ) , 7 . 3 4 ~ 7 . 8 1 ( 8 H , m ) , 8 . 3 0 ~ 8 . 3 6 ( 2 H , m ) , 8 . 5 8 ( 1 H , b r s ) .

F D M S : m / z 3 4 7 ( M <sup>+</sup> ) .

実施例 6 0

4 (5 H) , 1 0 - ジオキソ - 7 - (N - プロピルアミ  
ノ) メチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 -  
c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

( a ) 実施例 1 1 の ( b - 1 : L P ) で得られたエチル 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 - ( 4 - ジメトキシメチル - 2 - ニトロベンゾイル ) - 1 , 2 , 3 -

トリアゾール-5-カルボキシレート (7.26 g, 15 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶かし、1 N 塩酸水溶液 (30 ml) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗った。溶媒を減圧留去して、黄色結晶状粉末のエチル 4-(4-ホルミル-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (6.2 g, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.39 (3 H, t), 3.79 (3 H, s), 4.45 (2 H, q), 5.74 (2 H, s), 6.85~6.87 (2 H, m), 7.24~7.26 (2 H, m), 7.77 (1 H, d), 8.28 (1 H, dd), 8.68 (1 H, d), 10.17 (1 H, s).  
FDMS:  $m/z$  438 ( $\text{M}^+$ ).

(b) 前記 (a) で得られたエチル 4-(4-ホルミル-2-ニトロベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (415 mg, 0.95 mmol) を酢酸エチル (20 ml) に溶かし、プロピルアミン (0.16 ml, 1.9 mmol) と10%パラジウム炭素 (150 mg) とを加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、濾液を減圧留

去して、黄色油状のエチル 4 - ( 2 - アミノ - 4 - ( N - プロピルアミノ ) メチルベンゾイル ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート ( 4 4 0 m g , 9 8 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  0 . 9 2 ( 3 H , t ) , 1 . 0 7 ( 3 H , t ) , 1 . 4 9 ~ 1 . 5 5 ( 2 H , m ) , 2 . 5 7 ( 2 H , t ) , 3 . 7 1 ( 2 H , s ) , 3 . 8 0 ( 3 H , s ) , 4 . 1 7 ( 2 H , q ) , 5 . 8 5 ( 2 H , s ) , 6 . 3 8 ( 1 H , b r s ) , 6 . 4 9 ~ 6 . 6 8 ( 2 H , m ) , 6 . 8 6 ~ 6 . 8 8 ( 2 H , m ) , 7 . 3 4 ~ 7 . 3 6 ( 3 H , m ) .

$\text{SIMS}$  :  $m/z$  4 5 2 (  $\text{M}^+ + 1$  ) .

( c ) 前記 ( b ) で得られたエチル 4 - ( 2 - アミノ - 4 - ( N - プロピルアミノ ) メチルベンゾイル ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート ( 4 2 4 m g , 0 . 9 4 m m o l ) をメタノール ( 1 . 2 m l ) に溶かし、2 . 8 % ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 ( 0 . 2 6 m l , 1 . 0 6 m m o l ) を加え、室温で 1 6 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4

(5 H), 10-ジオキソ-7-(N-プロピルアミノ)メチル-3 H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン(290 mg, 76%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 0.87 (3H, t), 1.42~1.47 (2H, m), 2.44~2.50 (2H, m), 3.72~3.75 (6H, m), 6.07 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.30 (2H, d), 7.32 (1H, d), 7.49 (1H, s), 8.17 (1H, d).

SIMS: m/z 406 (M<sup>+</sup> + 1).

(d) 前記(c)で得られた3-(4-メトキシベンジル)-4(5 H), 10-ジオキソ-7-(N-プロピルアミノ)メチル-3 H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン(130 mg, 0.32 mmol)に、アニソール(1 ml)とトリフルオロ酢酸(10 ml)とを加え、70℃で3時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物: 4(5 H), 10-ジオキソ-7-(N-プロピルアミノ)メチル-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(77 mg, 84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.91 ~ 0.94 (3H, m), 1.64 ~ 1.65 (2H, m), 2.80 ~ 2.90 (2H, m), 4.10 (2H, s), 7.25 (1H, d), 7.41 (1H, s), 8.23 (1H, d), 10.68 (1H, br s).

SIMS:  $m/z$  286 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 6 1

7 - (N - アセチル - N - プロピルアミノ) メチル - 4 (5H), 10 - ジオキソ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 6 0 の (c) で得られた 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5H), 10 - ジオキソ - 7 - (N - プロピルアミノ) メチル - 3H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (142 mg, 0.35 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に溶かし、塩化アセチル (0.12 ml, 1.75 mmol) とトリエチルアミン (0.24 ml, 1.75 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテル (100 ml) を加え、析出した沈殿を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄後乾燥し、黄色結晶状粉末の 7 - (N - アセチル - N - プロピルアミノ) メチル - 3 - (4 - メト



キシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (80 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) :  $\delta$  0.80 ~ 0.86 (3 H, m), 1.46 ~ 1.57 (2 H, m), 2.09 ~ 2.13 (3 H, m), 3.21 ~ 3.28 (2 H, m), 3.72 (3 H, s), 4.55 ~ 4.64 (2 H, m), 6.89 ~ 6.92 (2 H, m), 7.17 ~ 7.43 (4 H, m), 8.16 ~ 8.23 (1 H, m), 11.43 ~ 11.52 (1 H, m).

SIMS :  $m/z$  448 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 7 - (N - アセチル - N - プロピルアミノ) メチル - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (75 mg, 0.16 mmol) にアニソール (1 ml) とトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、70 °C で 3 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄後乾燥し、黄色結晶状粉末の標記化合物、7 - (N - アセチル - N - プロピルアミノ) メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (32 mg, 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  0.80 ~ 0.87 (3H, m), 1.44 ~ 1.58 (2H, m), 1.99 ~ 2.14 (3H, m), 3.21 ~ 3.26 (2H, m), 4.56 ~ 4.65 (2H, m), 7.15 ~ 7.47 (2H, m), 8.23 ~ 8.30 (1H, m), 11.35 ~ 11.45 (1H, m).

$\text{SIMS} : m/z$  328 ( $M^+ + 1$ ).

## 実施例 6 2

7 - (N - (3 - カルボキシプロパノイル) - N - プロピルアミノメチル) - 4 (5H), 10 - ジオキソ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 6 0 の (c) で得られた 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5H), 10 - ジオキソ - 3H - 7 - (N - プロピルアミノ) メチル - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (142 mg, 0.35 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (4.0 ml) に溶かし、無水コハク酸 (40 mg, 0.4 mmol) とピリジン (0.065 ml, 0.8 mmol) とを加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸水溶液 (2 ml) とジエチルエーテル (100 ml) とを加えた。析出した沈殿を濾取し、水、

ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の 7-(N-(3-カルボキシプロパノイル)-N-プロピルアミノメチル)-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン(168 mg, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  0.78~0.87 (3H, m), 1.44~1.59 (2H, m), 2.33~2.47 (2H, m), 2.66~2.89 (2H, m), 3.22~3.39 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.56~4.68 (2H, m), 6.07 (2H, s), 6.89~6.92 (2H, m), 7.16~7.41 (4H, m), 8.13~8.23 (1H, m), 11.43~11.52 (1H, m), 12.05 (1H, br s).

SIMS :  $m/z$  506 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた 7-(N-(3-カルボキシプロパノイル)-N-プロピルアミノメチル)-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン(160 mg, 0.32 mmol)に、アニソール(1 ml)とトリフルオロ酢酸(10 ml)とを加え、70℃で3時間攪拌した。反応液に

ジエチルエーテルを加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥した。この析出物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に溶かし、ダイアイオン HP-20 (水 : アセトン = 9 : 1) を用いて精製して、黄色結晶状粉末の標記化合物 : 7 - (N - (3 - カルボキシプロパノイル) - N - プロピルアミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピンのナトリウム塩 (90 mg, 70%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  0.85 ~ 0.94 (3 H, m), 1.53 ~ 1.66 (2 H, m), 2.39 ~ 2.52 (3 H, m), 2.74 ~ 2.78 (1 H, m), 3.27 ~ 3.37 (2 H, m), 4.40 ~ 4.52 (2 H, m), 6.90 ~ 6.94 (2 H, m), 8.08 (1 H, m).  
 $\text{SIMS} : m/z$  386 ( $\text{M}^+ + 1 - \text{Na}$ ).

### 実施例 6 3

7 - (N - ベンジルアミノ) メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

プロピルアミンに代えてベンジルアミンを用いた以外は、実施例 6 0 と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) エチル 4 - ( 2 - アミノ - 4 - ( N - ベンジルアミノ ) メチルベンゾイル ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート ( 1 . 4 3 g , 9 5 % ) 、黄色油状 ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) :  $\delta$  1 . 0 7 ~ 1 . 1 0 ( 3 H , m ) , 3 . 6 0 ~ 3 . 8 1 ( 7 H , m ) , 4 . 1 1 ~ 4 . 2 0 ( 2 H , m ) , 5 . 8 3 ~ 5 . 8 6 ( 2 H , m ) , 6 . 2 6 ~ 6 . 4 0 ( 2 H , b r s ) , 6 . 5 0 ~ 6 . 7 3 ( 2 H , m ) , 6 . 8 3 ~ 6 . 8 9 ( 2 H , m ) , 7 . 2 6 ~ 7 . 2 8 ( 3 H , m ) , 7 . 3 1 ~ 7 . 4 0 ( 5 H , m ) .

F D M S :  $m/z$  4 9 9 (  $\text{M}^+$  ) .

(b) 7 - ( N - ベンジルアミノ ) メチル - 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 5 , 4 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 1 . 2 g , 9 7 % ) 、黄色結晶状粉末 ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) :  $\delta$  3 . 6 3 ~ 3 . 7 3 ( 7 H , m ) , 6 . 1 5 ( 2 H , s ) , 6 . 8 5 ~ 6 . 8 8 ( 4 H , m ) , 7 . 0 9 ~ 7 . 1 2 ( 1 H , m ) , 7 . 2 2 ~ 7 . 3 6 ( 6 H , m ) , 8 . 0 0 ~ 8 . 0 2 ( 1 H , m ) .

S I M S :  $m/z$  4 5 4 (  $\text{M}^+ + 1$  ) .

(c) 標記化合物 : 7 - ( N - ベンジルアミノ ) メ

チル - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 108 mg , 98 % ) 、黄色結晶状粉末 ;

<sup>1</sup> H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) : δ 4.11 ~ 4.25 ( 4 H , m ) , 7.16 ~ 7.61 ( 7 H , m ) , 8.20 ~ 8.36 ( 1 H , m ) , 9.54 ( 1 H , brs ) , 11.50 ( 1 H , brs ) .

SIMS : m / z 334 ( M<sup>+</sup> + 1 ) .

#### 実施例 6 4

7 - ( N - アセチル - N - ベンジルアミノメチル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

出発原料として実施例 6 3 の ( b ) で得られた 7 - ( N - ベンジルアミノ ) メチル - 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 5 , 4 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンを用い、実施例 6 1 と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

( a ) 7 - ( N - アセチル - N - ベンジルアミノメチル ) - 3 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 5 , 4 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 ( 140 mg , 81 % ) ;

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.10 ~ 2.17 (3H, m), 3.72 (3H, s), 4.50 ~ 4.58 (4H, m), 6.08 (2H, s), 6.90 ~ 6.92 (2H, m), 7.16 ~ 7.47 (4H, m), 8.16 ~ 8.22 (1H, m), 11.46 ~ 11.53 (1H, m).

SIMS :  $m/z$  496 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 標記化合物、7-(N-アセチル-N-ベンジルアミノメチル)-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末(85mg, 70%);

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.11 ~ 2.18 (3H, m), 4.52 ~ 4.58 (4H, m), 7.15 ~ 7.52 (7H, m), 8.22 ~ 8.28 (1H, m), 11.33 ~ 11.41 (1H, m).

FDMS :  $m/z$  375 ( $M^+$ ).

#### 実施例 65

7-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)アミノメチル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

プロピルアミンに代えてN, N-ジメチルエチレンジアミンを用いた以外は、実施例60と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) エチル 4-(2-アミノ-4-(N-(2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)アミノメチル)ベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1, 2, 3-トリアゾール-5-カルボキシレート、黄色油状 (492 mg, 100%) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.07 (3H, t), 2.20~2.25 (6H, m), 2.41~2.44 (2H, m), 2.65~2.68 (2H, m), 3.73~3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.18 (2H, q), 5.85 (2H, s), 6.39 (1H, br s), 6.52~6.88 (4H, m), 7.33~7.36 (3H, m) .

F D M S : m/z 480 ( $\text{M}^+$ ) .

(b) 3-(4-メトキシベンジル)-7-(N-(2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)アミノメチル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (380 mg, 88%) ;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.10 (6H, s), 2.30~2.33 (2H, m), 2.



5.0 ~ 2.51 (2 H, m), 3.65 ~ 3.73 (5 H, m), 6.15 (2 H, s), 6.82 ~ 7.05 (4 H, m), 7.27 ~ 7.30 (2 H, m), 7.98 ~ 8.01 (1 H, m).

FDMS: m/z 434 ( $M^+$ ).

(c) 標記化合物: 7-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)アミノメチル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンの2トリフルオロ酢酸塩、黄色結晶状粉末(160 mg, 98%);

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3.06 (6 H, s), 3.64 ~ 3.69 (4 H, m), 4.71 ~ 4.77 (2 H, m), 7.36 ~ 7.39 (2 H, m), 8.23 ~ 8.25 (1 H, m).

SIMS: m/z 315 ( $M^+ + 1 - 2\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ).

### 実施例 66

7-(N-(4-カルボキシブチル)アミノメチル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

プロピルアミンに代えて4-メトキシベンジルアミンを用いた以外は、実施例60と同様の反応、および後処理により以下の(a)~(b)に示す化合物を得た。

(a) エチル 4 - (2 - アミノ - 4 - (N - (4 - メトキシベンジル) アミノメチル) ベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート、黄色油状 (2.2 g, 100%) ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.07 (3H, t), 3.72 (4H, s), 3.78 ~ 3.81 (6H, m), 4.18 (2H, q), 5.86 (2H, s), 6.40 (2H, br s), 6.52 ~ 6.71 (2H, m), 6.86 ~ 6.88 (4H, m), 7.23 ~ 7.25 (2H, m), 7.34 ~ 7.36 (3H, m).  
 F D M S : m/z 529 ( $\text{M}^+$ ).

(b) 3 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (N - (4 - メトキシベンジル) アミノメチル) - 4 (5H), 10 - ジオキソ - 3H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (1.73 g, 83%) ;  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.72 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.04 ~ 4.09 (4H, m), 6.08 (2H, s), 6.90 ~ 6.98 (4H, m), 7.30 ~ 7.32 (2H, m), 7.43 ~ 7.52 (4H, m), 8.24 (1H, d), 11.60 (1H, m).  
 S I M S : m/z 484 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

(c) 前記 (b) で得られた、3-(4-メトキシベンジル)-7-(N-(4-メトキシベンジル)アミノ)メチル-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピンを用い、無水コハク酸に代えて無水グルタル酸を用いた以外は、実施例 62 と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

7-(N-(4-カルボキシブチリル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノメチル)-3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ[5, 4-c][1]ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (140 mg, 67%) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.75 ~ 1.82 (2H, m), 2.22 ~ 2.53 (4H, m), 3.71 ~ 3.72 (6H, m), 4.45 ~ 4.54 (4H, m), 6.08 (2H, s), 6.86 ~ 6.93 (4H, m), 7.14 ~ 7.16 (3H, m), 7.30 ~ 7.42 (3H, m), 8.15 ~ 8.21 (1H, m), 11.50 ~ 11.55 (1H, m), 12.05 (1H, brs).  
SIMS :  $m/z$  598 ( $M^+ + 1$ ).

(d) 標記化合物 : 7-(N-(4-カルボキシブチリル)アミノメチル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]

ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (80 mg, 100 % ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.74 ~ 1.82 (2 H, m), 2.21 ~ 2.35 (4 H, m), 4.29 ~ 4.54 (2 H, m), 7.11 ~ 7.21 (1 H, m), 7.36 (1 H, s), 8.21 ~ 8.24 (1 H, m), 8.41 ~ 8.43 (1 H, m), 10.98 ~ 11.17 (1 H, m), 12.05 (1 H, brs).

SIMS :  $m/z$  358 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例 67

7 - (N - アセチルアミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

実施例 66 の (b) で得られた、3 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (N - (4 - メトキシベンジル) アミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピンを用い、無水コハク酸に代えて無水酢酸を用いた以外は、実施例 62 と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) 7 - (N - アセチル - N - (4 - メトキシベンジル) アミノメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル)

— 4 (5 H), 10 — ジオキソ — 3 H — 1, 2, 3 — ト  
リアゾロ [5, 4 — c] [1] ベンゾアゼピン (283  
mg, quant.) ;

<sup>1</sup>H — NMR (DMSO — d<sub>6</sub>) : δ 2.07 (3  
/ 2 H, s), 2.19 (3 / 2 H, s), 3.7  
18 (3 H, s), 3.70 (3 / 2 H, s), 3.  
724 (3 / 2 H, s), 4.42 ~ 4.55 (4 H,  
m), 6.08 (2 H, s), 6.84 ~ 6.94  
(3 H, m), 7.14 ~ 7.18 (2 H, m),  
7.14 ~ 7.18 (2 H, m), 7.28 ~ 7.3  
5 (2 H, m), 7.33 ~ 7.35 (1 / 2 H, m)  
, 7.88 ~ 7.96 (1 H, m), 8.14 ~ 8.  
22 (1 H, m), 8.39 ~ 8.44 (1 / 2 H,  
m), 8.84 ~ 8.86 (1 H, m), 11.4  
6 (1 / 2 H, s), 11.53 (1 / 2 H, s).

(b) 標記化合物 : 7 — (N — アセチルアミノメチ  
ル) — 4 (5 H), 10 — ジオキソ — 1 H — 1, 2, 3  
— トリアゾロ [4, 5 — c] [1] ベンゾアゼピン (2  
3 mg, quant.) ;

<sup>1</sup>H — NMR (DMSO — d<sub>6</sub>) : δ 1.93 (3  
H, s), 4.31 (2 H, d), 7.20 (1 H,  
d), 7.42 (1 H, s), 8.25 (1 H, d)  
, 8.49 (1 H, t), 11.43 (1 H, br

s) .

### 実施例 6 8

7 - (N - メタンシルホニルアミノメチル) - 4 (5 H)  
, 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 6 6 の (b) で得られた 3 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - (N - (4 - メトキシベンジル)アミノメチル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (193 mg, 0.4 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、メタンシルホニルクロリド (37  $\mu$ l, 0.48 mmol) と、トリエチルアミン (67  $\mu$ l, 0.48 mmol) とを加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えた。析出した沈殿を濾取し、水、ジエチルエーテルで洗浄して後乾燥して、黄色結晶状粉末の 7 - (N - メタンシルホニル - N - (4 - メトキシベンジル)アミノメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (130 mg, 58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.01 (3 H, s), 3.64 (3 H, s), 3.72 (3 H,

s), 4.28 (2 H, s), 4.33 (2 H, s),  
 , 6.08 (2 H, s), 6.82 (2 H, d),  
 6.92 (2 H, d), 7.16 ~ 7.21 (3 H,  
 m), 7.25 ~ 7.33 (3 H, m), 7.42  
 (1 H, s), 8.13 (1 H, d), 11.51  
 (1 H, br s).

SIMS: m/z 562 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた7-(N-メタンシル  
 ホニル-N-(4-メトキシベンジル)アミノメチル)  
 -3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-  
 ジオキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c]  
 [1]ベンゾアゼピン(110 mg, 0.2 mmol)  
 にアニソール(10 ml)とトリフルオロ酢酸(1 ml)  
 を加え、65℃で2時間攪拌した。反応液にジエチルエ  
 ーテルを加えた。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエ  
 ーテルで洗浄して後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合  
 物: 7-(N-メタンシルホニルアミノメチル)-4  
 (5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリア  
 ザロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(60 mg,  
 93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.95 (3  
 H, s), 4.23 ~ 4.25 (2 H, d), 7.  
 30 (1 H, d), 7.55 (1 H, s), 7.7  
 2 ~ 7.75 (1 H, m), 8.28 (1 H, d),

11.45 (1 H, b r s) .

SIMS : m / z 322 (M<sup>+</sup> + 1) .

### 実施例 69

7 - (N - ベンゼンスルホニルアミノメチル) - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

メタンスルホニルクロリドに代えてベンゼンスルホニルクロリドを用いた以外は、実施例 68 と同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) 7 - (N - ベンゼンスルホニル - N - (4 - メトキシベンジル) アミノメチル) - 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 5 , 4 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (130 mg, 58%) ;

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 3.55 (3 H, s) , 3.72 (3 H, s) , 4.29 (2 H, s) , 4.30 (2 H, s) , 6.08 (2 H, s) , 6.68 (2 H, d) , 6.91 (2 H, d) ,

7.00 ~ 7.03 (3 H, m) , 7.31 ~ 7.33 (3 H, m) , 7.58 ~ 7.67 (3 H, m) ,

7.87 ~ 8.03 (3 H, m) , 11.46 (1 H, b r s) .

SIMS : m / z 624 (M<sup>+</sup> + 1) .



(b) 標記化合物 : 7-(N-ベンゼンスルホニル  
 アミノ)メチル-4(5H), 10-ジオキソ-1H-  
 1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾア  
 ゼピン、黄色結晶状粉末(60mg, 98%);  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 4.02~4.  
 04 (2H, m), 7.19 (1H, d), 7.5  
 0 (1H, s), 7.56~7.65 (3H, m),  
 7.81~7.83 (2H, m), 8.19 (1H,  
 d), 8.31~8.34 (1H, m), 11.4  
 5 (1H, s).  
 F D M S : m / z 383 (M<sup>+</sup>).

#### 実施例 70

7-(N-(4-フルオロベンゼンスルホニル)アミノ  
メチル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,  
3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

メタンスルホニルクロリドに代えて4-フルオロベン  
 ゼンスルホニルクロリドを用いた以外は、実施例68と  
 同様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得  
 た。

(a) 7-(N-(4-フルオロベンゼンスルホニ  
 ル)-N-(4-メトキシベンジル)アミノメチル)-  
 3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジ  
 オキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-c]

[ 1 ] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 ( 1 5 0 m g ,  
6 7 % ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) :  $\delta$  3 . 5 5 ( 2  
H , s ) , 3 . 7 2 ( 4 H , s ) , 4 . 2 9 ( 2 H ,  
s ) , 4 . 3 2 ( 2 H , s ) , 6 . 0 8 ( 2 H , s )  
, 6 . 6 8 ~ 6 . 7 0 ( 2 H , m ) , 6 . 9 0 ~ 7 .  
0 4 ( 5 H , m ) , 7 . 3 1 ~ 7 . 3 3 ( 3 H , m ) ,  
7 . 4 1 ~ 7 . 4 6 ( 2 H , m ) , 7 . 9 2 ~ 7 .  
9 6 ( 2 H , m ) , 8 . 0 3 ~ 8 . 0 5 ( 1 H , m ) ,  
1 1 . 4 7 ( 1 H , b r s ) .

SIMS :  $m/z$  6 4 2 (  $M^+ + 1$  ) .

( b ) 標記化合物、7 - ( N - ( 4 - フルオロベン  
ゼンスルホニル ) アミノメチル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 -  
ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ]

[ 1 ] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 ( 5 0 m g ,  
6 2 % ) ;

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) :  $\delta$  4 . 0 4 ~ 4 .  
0 6 ( 2 H , m ) , 7 . 0 9 ~ 7 . 1 8 ( 1 H , m ) ,  
7 . 3 2 ~ 7 . 4 7 ( 3 H , m ) , 7 . 8 4 ~ 7 .  
8 8 ( 2 H , m ) , 8 . 1 9 ~ 8 . 2 1 ( 1 H , m ) ,  
8 . 3 5 ~ 8 . 3 8 ( 1 H , m ) , 1 1 . 4 1 ( 1  
H , b r s ) .

SIMS :  $m/z$  4 0 2 (  $M^+ + 1$  ) .

実施例 7 1

7 - (N - (4 - クロロベンゼンスルホニル) アミノメ  
チル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 1 H - 1, 2,  
3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

メタンズルホニルクロリドに代えて 4 - クロロベンゼ  
ンスルホニルクロリドを用いた以外は、実施例 6 8 と同  
様の反応、および後処理により以下に示す化合物を得た。

(a) 7 - (N - (4 - クロロベンゼンスルホニル)  
- N - (4 - メトキシベンジル) アミノメチル) - 3 -  
(4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキ  
ソー 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1]  
ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (130 mg, 56  
%) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.56 (3  
H, s), 3.72 (3 H, s), 4.31 (2 H,  
s), 4.32 (2 H, s), 6.08 (2 H, s)  
, 6.69 (2 H, d), 6.91 (2 H, d),  
7.03 ~ 7.06 (3 H, m), 7.30 ~ 7.  
33 (3 H, m), 7.63 ~ 7.65 (2 H, m),  
7.84 ~ 7.86 (2 H, m), 8.02 ~ 8.  
05 (1 H, m), 11.45 (1 H, brs).  
SIMS :  $m/z$  658 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 標記化合物、7 - (N - (4 - クロロベンゼ

ンスルホニル) アミノメチル) - 4 (5 H), 10-ジオキソー-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、黄色結晶状粉末 (65 mg, 87%) ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  4.05 ~ 4.07 (2H, m), 7.18 ~ 7.20 (2H, m), 7.36 ~ 7.38 (1H, m), 7.43 ~ 7.62 (2H, m), 7.76 ~ 7.79 (2H, m), 8.18 ~ 8.20 (1H, m), 8.42 ~ 8.45 (1H, m), 11.39 (1H, brs).  
FDMS : m/z 417 ( $M^+$ ).

## 実施例 7 2

7-ビス (4-メトキシフェニル) メチル-4 (5 H), 10-ジオキソー-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

実施例 11 の (f) で得られた 7-ホルミル-4 (5 H), 10-ジオキソー-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [5, 4-c] [1] ベンゾアゼピン (550 mg, 1.5 mmol) にアニソール (1 ml) とトリフルオロ酢酸 (10 ml) とを加え、70℃で3時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加えた。析出した沈殿を濾取し、乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物 : 7-ビス (4-メトキシフェニル) メチル-4 (5 H), 10

ージオキソー1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (610 mg, 92%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 3.70 ~ 3.73 (6H, m), 5.55 ~ 5.80 (1H, m), 6.75 ~ 7.09 (9H, m), 7.30 ~ 7.37 (1H, m), 8.20 ~ 8.23 (1H, m), 11.32 (1H, brs).  
FDMS : m/z 440 (M<sup>+</sup>).

### 実施例 7 3

7 - (2 - メトキシフェナシルオキシ) - 4 (5H),  
10 - ジオキソー1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7 - ヒドロキシー - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (150 mg, 0.428 mmol) を、アセトン (2 ml)、および N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) の混合溶媒に溶かし、これに炭酸カリウム (71 mg, 0.514 mmol) と、2 - メトキシフェナシルプロミド (147 mg, 0.642 mmol) とを加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿を濾取し、ジエチ

ルエーテルで洗浄し、乾燥して、1-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(155 mg, 73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3H, s), 3.99 (3H, s), 5.45 (2H, s), 6.01 (2H, s), 6.90 (2H, d), 6.94 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 7.11 (1H, dd), 7.27 (2H, d), 7.28 (1H, d), 7.66 (1H, ddd), 7.81 (1H, dd), 8.14 (1H, d), 11.20 (1H, s).

SIMS :  $m/z$  499 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-7-(2-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(194 mg, 0.389 mmol)に、アニソール(0.4 ml)とトリフルオロ酢酸(4.0 ml)とを加え60℃で3時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去した。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、淡黄色粉末の標記化合物: 7-(2-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2,

3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン  
(134 mg, 91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  4.00 (3 H, s), 5.45 (2 H, s), 6.94 (1 H, dd), 7.04 (1 H, d), 7.11 (1 H, dd), 7.28 (1 H, d), 7.66 (1 H, ddd), 7.82 (1 H, dd), 8.25 (1 H, d), 11.24 (1 H, s).  
SIMS :  $m/z$  379 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例 7 4

7-(4-クロロフェナシルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (150 mg, 0.428 mmol) を、アセトン (2 ml)、および N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) の混合溶媒に溶かし、これに炭酸カリウム (71 mg, 0.514 mmol) と、4-クロロフェナシルブロミド (147 mg, 0.514 mmol) とを加えた。この溶液を、実施例 7 3 と同様の反応、および後処理に付すことにより、7-

(4-クロロフェナシルオキシ) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (197 mg, 92%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.71 (3 H, s), 5.74 (2 H, s), 6.01 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 6.99 (1 H, d), 7.02 (1 H, s), 7.27 (2 H, d), 7.69 (2 H, d), 8.04 (2 H, d), 8.15 (1 H, d), 11.17 (1 H, s).

EIMS :  $m/z$  502 ( $M^+$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 7 - (4-クロロフェナシルオキシ) - 1 - (4-メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (250 mg, 0.497 mmol) を、アニソール (0.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (5.0 ml) とを用いて、実施例 63 に従って脱保護、後処理することにより、淡黄色粉末の標記化合物 7 - (4-クロロフェナシルオキシ) - 4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H - 1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (176 mg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  5.74 (2 H, s), 7.02 (1 H, dd), 7.07 (1 H,



d), 7.69 (2H, d), 8.04 (2H, d),  
8.26 (1H, d), 11.21 (1H, s).

SIMS: m/z 383 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 75

4 (5H), 10-ジオキソ-7-(3-フェノキシプロポキシ)-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (300 mg, 0.856 mmol) を、アセトン (3 ml)、および N,N-ジメチルホルムアミド (6 ml) の混合溶媒に溶かし、これに炭酸カリウム (237 mg, 1.72 mmol) と 3-フェノキシプロピルプロミド (0.67 ml, 4.25 mmol) とを加えた。この溶液を実施例 73 と同様の反応、および後処理に付すことにより、1-(4-メトキシベンジル)-4 (5H), 10-ジオキソ-7-(3-フェノキシプロポキシ)-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (178 mg, 43%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.15 ~ 2.

2.6 (2 H, m), 3.71 (3 H, s), 4.13 (2 H, t), 4.24 (2 H, t), 6.01 (2 H, s), 6.86 ~ 7.05 (6 H, m), 7.09 (1 H, d), 7.23 ~ 7.35 (4 H, m), 8.15 (1 H, d), 11.22 (1 H, s).

EIMS:  $m/z$  484 ( $M^+$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(3-フェノキシプロポキシ)-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (202 mg, 0.417 mmol) を、アニソール (0.4 ml) とトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) とを用いて、実施例 73 に従って脱保護、後処理することにより、淡黄色粉末の標記化合物: 4(5H), 10-ジオキソ-7-(3-フェノキシプロポキシ)-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (141 mg, 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.23 (2 H, quintet), 4.14 (2 H, t), 4.25 (2 H, t), 6.90 ~ 7.03 (4 H, m), 7.13 (1 H, d), 7.28 (2 H, dd), 8.26 (1 H, d), 11.26 (1 H, s).

SIMS:  $m/z$  365 ( $M^+ + 1$ ).

実施例 7 6

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (3 - フェニルプロ  
ポキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c]  
[1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7 - ヒドロキ  
 シ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10  
 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 -  
 c] [1] ベンゾアゼピン (150 mg, 0.428  
 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (5 ml)  
 に溶かし、これに炭酸カリウム (166 mg, 1.2  
 0 mmol) と 3 - フェニルプロピルブロミド (1.0  
 8 ml, 1.19 mmol) とを加えた。この溶液を  
 実施例 73 と同様の反応、および後処理に付すことによ  
 り、1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10  
 - ジオキソ - 7 - (3 - フェニルプロポキシ) - 1 H -  
 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾア  
 ゼピン (130 mg, 65%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.06 (2 H,  
 quintet), 3.33 (2 H, t), 3.  
 71 (3 H, s), 4.06 (2 H, t), 6.0  
 1 (2 H, s), 6.89 (2 H, d), 6.92  
 (1 H, dd), 7.06 (1 H, d), 7.15  
 ~ 7.33 (7 H, m), 8.15 (1 H, d),  
 11.22 (1 H, s).

E I M S :  $m/z$  468 ( $M^+$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(3-フェニルプロポキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(114mg, 0.243mmol)を、アニソール(0.2ml)とトリフルオロ酢酸(2.0ml)とを用いて、実施例73に従って脱保護、後処理することにより、淡黄色粉末の標記化合物: 4(5H), 10-ジオキソ-7-(3-フェニルプロポキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(87mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.07 (2H, quintet), 3.41 (2H, t), 4.07 (2H, t), 6.95 (1H, dd), 7.11 (1H, d), 7.16~7.35 (5H, m), 8.26 (1H, d), 11.25 (1H, s).  
 S I M S :  $m/z$  349 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例 77

4(5H), 10-ジオキソ-7-(4-フェニルブトキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例25の(e)で得られた7-ヒドロキ

シ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H) , 10  
 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 -  
 c] [1] ベンゾアゼピン (200 mg , 0 . 571  
 mmol) を、N , N - ジメチルホルムアミド (6 ml)  
 に溶かし、これに炭酸カリウム (138 mg , 0 . 9  
 98 mmol) と、4 - フェニルブチルブロミド (24  
 3 mg , 1 . 14 mmol) とを加えた。この溶液を、  
 実施例 73 と同様の反応、および後処理に付すことによ  
 り、1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H) , 10  
 - ジオキソ - 7 - (4 - フェニルブトキシ) - 1 H - 1 ,  
 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - c] [1] ベンゾアゼピ  
 ン (186 mg , 68%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 1 . 67 ~ 1 .  
 82 (4 H , m) , 2 . 64 (2 H , t) , 3 . 7  
 1 (3 H , s) , 4 . 09 (2 H , t) , 6 . 01  
 (2 H , s) , 6 . 89 (2 H , d) , 6 . 91  
 (1 H , dd) , 7 . 05 (1 H , d) , 7 . 15  
 ~ 7 . 35 (7 H , m) , 8 . 14 (1 H , d) ,  
 11 . 21 (1 H , s) .

SIMS : m / z 483 (M<sup>+</sup> + 1) .

(b) 前記 (a) で得られた 1 - (4 - メトキシベ  
 ンジル) - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 7 - (4 - フ  
 ェニルブトキシ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 ,  
 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (200 mg , 0 . 4

1.4 mmol) を、アニソール (0.4 ml) とトリフルオロ酢酸 (4.0 ml) とを用いて、実施例 73 に従って脱保護、後処理することにより、淡黄色粉末の標記化合物 4 (5 H), 10-ジオキソ-7-(4-フェニルブトキシ)-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (141 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.66 ~ 1.83 (4 H, m), 2.65 (2 H, t), 4.09 (2 H, t), 6.94 (1 H, dd), 7.09 (1 H, d), 7.15 ~ 7.32 (5 H, m), 8.25 (1 H, d), 11.25 (1 H, s).  
 EIMS :  $m/z$  362 ( $M^+$ ).

#### 実施例 78

4 (5 H), 10-ジオキソ-7-(2-フェノキシエトキシ)-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (200 mg, 0.571 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) に溶かし、これに炭酸カリウム (118 mg, 0.8

5 4 m m o l) と 1-ヨード-2-フェノキシエタン  
(3 5 4 m g, 1. 4 3 m m o l) とを加えた。この  
溶液を、実施例 7 3 と同様の反応、および後処理に付す  
ことにより、1-(4-メトキシベンジル)-4(5 H)  
, 10-ジオキソ-7-(2-フェノキシエトキシ)-  
1 H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベン  
ゾアゼピン(1 4 1 m g, 5 2 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3. 7 1 (3 H, s),  
4. 3 1 ~ 4. 3 8 (2 H, m), 4. 3 8  
~ 4. 4 7 (2 H, m), 6. 0 1 (2 H, s),  
6. 9 0 (2 H, d), 6. 9 3 ~ 7. 0 6 (4 H, m),  
7. 1 0 (1 H, d), 7. 2 5 ~ 7. 3 8 (4 H, m),  
8. 1 8 (1 H, d), 11. 2 6 (1 H, s).

SI MS :  $m/z$  4 7 1 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベン  
ジル)-4(5 H), 10-ジオキソ-7-(2-フ  
ェノキシエトキシ)-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ  
[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(1 6 4 m g,  
0. 3 4 9 m m o l)を、アニソール(0. 3 m l)と  
トリフルオロ酢酸(3. 0 m l)を用いて、実施例 7 3  
に従って脱保護、後処理することにより、淡黄色粉末の  
標記化合物、4(5 H), 10-ジオキソ-7-(2-  
フェノキシエトキシ)-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ

[ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 1 0 2 m g ,  
8 3 % ) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{DMSO}-d_6$  ) :  $\delta$  4 . 3 0 ~ 4 .  
3 8 ( 2 H , m ) , 4 . 3 8 ~ 4 . 5 0 ( 2 H , m ) ,  
6 . 9 2 ~ 7 . 0 5 ( 2 H , m ) , 7 . 0 3 ( 1 H ,  
d d ) , 7 . 1 5 ( 1 H , d ) , 7 . 3 1 ( 2 H ,  
d d ) , 8 . 2 9 ( 1 H , d ) , 1 1 . 2 7 ( 1 H ,  
s ) .

SIMS :  $m/z$  3 5 1 (  $M^+ + 1$  ) .

#### 実施例 7 9

4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 7 - ( 2 - オキソ - 4 -  
フェニルブトキシ ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ  
[ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

( a ) 実施例 2 5 の ( e ) で得られた 7 - ヒドロキ  
シ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0  
- ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 -  
c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 2 0 0 m g , 0 . 5 7 1  
m m o l ) を、アセトン ( 3 m l ) 、および N , N - ジ  
メチルホルムアミド ( 3 m l ) の混合溶媒に溶かし、こ  
れに炭酸カリウム ( 9 5 m g , 0 . 6 8 7 m m o l )  
と、1 - ブロモ - 4 - フェニル - 2 - プタノン ( 1 5 6  
m g , 0 . 6 8 7 m m o l ) とを加えた。この溶液を、  
実施例 7 3 と同様の反応、および後処理に付すことによ



り、1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-オキソ-4-フェニルブトキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(267 mg, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.80~2.92 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.01 (2H, s), 6.85 (1H, dd), 6.90 (2H, d), 6.95 (1H, d), 7.15~7.33 (7H, m), 8.12 (1H, d), 11.18 (1H, s).  
 EIMS :  $m/z$  496 ( $M^+$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-オキソ-4-フェニルブトキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(267 mg, 0.538 mmol)を、アニソール(0.5 ml)とトリフルオロ酢酸(5.0 ml)を用いて、実施例73に従って脱保護、後処理することにより、白色粉末の標記化合物: 4(5H), 10-ジオキソ-7-(2-オキソ-4-フェニルブトキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(182 mg, 90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.82~2.94 (4H, m), 4.99 (2H, s), 6.8

8 (1 H, d d), 6.99 (1 H, d), 7.1  
 6 ~ 7.33 (5 H, m), 8.23 (1 H, d),  
 11.23 (1 H, s).  
 SIMS: m/z 377 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 80

7-(2-ヒドロキシ-4-フェニルブトキシ)-4  
(5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリア  
ゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

実施例 79 の (b) で得られた 7-(2-オキソ-4-フェニルブトキシ)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (38 mg, 0.101 mmol) をメタノール (1 ml) の懸濁液とし、水素化ホウ素ナトリウム (4 mg, 0.106 mmol) を加え、室温にて一晩攪拌した。その後、N, N-ジメチルホルムアミド (0.2 ml) を加え、さらに一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、塩酸酸性とした。析出した沈殿を濾取することにより、標記化合物: 7-(2-ヒドロキシ-4-フェニルブトキシ)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (33 mg, 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.65 ~ 1.90 (2 H, m), 2.58 ~ 2.91 (2 H, m),

3. 82 (1 H, s), 3. 90 ~ 4. 06 (2 H, m), 5. 11 (1 H, s), 6. 96 (1 H, d d), 7. 10 (1 H, d), 7. 13 ~ 7. 34 (5 H, m), 8. 26 (1 H, d), 11. 25 (1 H, s).

SIMS: m/z 379 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 8 1

7 - (3 - (4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル) プロポキシ) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 25 の (e) で得られた 7 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (500 mg, 1.43 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶かし、これに炭酸カリウム (296 mg, 2.14 mmol) と 1 - クロロ - 3 - ヨードプロパン (0.31 ml, 2.89 mmol) とを加えた。この溶液を、実施例 73 と同様の反応、および後処理に付すことにより、7 - (3 - クロロプロポキシ) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (582 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.21 (2H, quintet), 3.71 (3H, s), 3.80 (2H, t), 4.19 (2H, t), 6.01 (2H, s), 6.90 (2H, d), 6.94 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.27 (2H, d), 8.16 (1H, d), 11.22 (1H, s).

EIMS :  $m/z$  426 ( $\text{M}^+$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 7-(3-クロロプロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (100mg, 0.234mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に溶かし、これに炭酸カリウム (162mg, 1.17mmol)、4-ベンジルピペラジン (0.20ml, 1.15mmol)、およびヨウ化ナトリウム (105mg, 0.701mmol) を加え、60℃で2日間攪拌した。反応液に水を加え、析出した沈殿を濾取して、7-(3-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)プロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (116mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.90 (2H,

q u i n t e t ) , 2 . 2 0 ~ 2 . 5 5 ( 1 0 H , m ) , 3 . 4 5 ( 2 H , s ) , 3 . 7 1 ( 3 H , s ) , 4 . 0 9 ( 2 H , t ) , 6 . 0 1 ( 2 H , s ) , 6 . 8 9 ( 2 H , d ) , 6 . 9 0 ( 1 H , d d ) , 7 . 0 5 ( 1 H , d ) , 7 . 2 0 ~ 7 . 3 6 ( 7 H , m ) , 8 . 1 4 ( 1 H , d ) , 1 1 . 2 2 ( 1 H , s ) .

E I M S : m / z 5 6 6 ( M <sup>+</sup> ) .

( c ) 前記 ( b ) で得られた 7 - ( 3 - ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) プロポキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 1 6 4 m g , 0 . 2 8 9 m m o l ) を、アニソール ( 0 . 3 m l ) とトリフルオロ酢酸 ( 3 . 0 m l ) とを用いて、実施例 7 3 に従って脱保護、後処理することにより、標記化合物 : 7 - ( 3 - ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) プロポキシ ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピンの 2 トリフルオロ酢酸塩 ( 1 4 8 m g , 7 6 % ) を得た。

<sup>1</sup> H - N M R ( D <sub>2</sub> O ) : δ 2 . 2 5 ~ 2 . 3 7 ( 2 H , m ) , 3 . 5 3 ~ 4 . 0 5 ( 1 2 H , m ) , 4 . 4 5 ( 2 H , s ) , 6 . 2 2 ~ 6 . 3 2 ( 2 H , m ) , 7 . 3 3 ~ 7 . 5 5 ( 5 H , m ) , 7 . 6 2

~ 7. 72 (1 H, m).

SIMS: m/z 447 ( $M^+ + 1 - 2CF_3CO_2H$ ).

## 実施例 8 2

4 (5 H), 10-ジオキソ-7-(3-(1-ピペリジニル)プロポキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 8 1 の (a) で得られた 7-(3-クロロプロポキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (100 mg, 0.234 mmol) を、N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶かし、これに炭酸カリウム (162 mg, 1.17 mmol)、ピペリジン (0.12 ml, 1.21 mmol)、およびヨウ化ナトリウム (105 mg, 0.701 mmol) を加えた。この溶液を、実施例 8 1 の (b) と同様の反応、および後処理に付すことにより、1-(4-メトキシベンジル)-4 (5 H), 10-ジオキソ-7-(3-(1-ピペリジニル)プロポキシ)-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン (94 mg, 84%) を得た。

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.30 ~ 1.

4 3 (2 H, m), 1. 4 3 ~ 1. 5 5 (4 H, m),  
 1. 8 9 (2 H, quintet), 2. 2 5 ~  
 2. 4 2 (4 H, m), 2. 3 6 (2 H, t), 3.  
 7 1 (3 H, s), 4. 0 9 (2 H, t), 6. 0  
 1 (2 H, s), 6. 8 7 ~ 6. 9 5 (1 H, m),  
 6. 8 9 (2 H, d), 7. 0 5 (1 H, d),  
 7. 2 7 (2 H, d), 8. 1 4 (1 H, d), 1  
 1. 1 9 (1 H, s).

SIMS:  $m/z$  476 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソー 7 - (3 - (1 - ピペリジニル) プロポキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (132 mg, 0.278 mmol) を、アニソール (0.3 ml) とトリフルオロ酢酸 (3.0 ml) とを用いて、実施例 73 に従って脱保護、後処理することにより、標記化合物: 4 (5 H), 10 - ジオキソー 7 - (3 - (1 - ピペリジニル) プロポキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩 (81 mg, 62%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  1.40 ~ 1.55 (1 H, m), 1.63 ~ 1.85 (3 H, m), 1.85 ~ 2.00 (2 H, m), 2.06 ~ 2.18 (2 H, m), 2.94 (2 H, dt), 3.

2.4 (2 H, t), 3.59 (2 H, d), 3.6  
 5 ~ 3.80 (2 H, m), 6.00 (1 H, s),  
 6.10 (1 H, d), 7.52 (1 H, d).  
 SIMS: m/z 356 ( $M^+ + 1 - CF_3CO_2H$ )

### 実施例 8 3

7 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロポキシ) -  
4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリ  
アゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 8 1 の (a) で得られた 7 - (3 - ク  
 ロロプロポキシ) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4  
 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリア  
 ザゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (116 mg,  
 0.272 mmol) を、N, N - ジメチルホルムア  
 ミド (3 ml) に溶かし、これに炭酸カリウム (752  
 mg, 5.44 mmol)、ジメチルアミン塩酸塩  
 (444 mg, 5.45 mmol)、およびヨウ化ナ  
 トリウム (204 mg, 1.36 mmol) を加えた。  
 この溶液を、実施例 8 1 (b) と同様の反応、および後  
 処理に付すことにより、1 - (4 - メトキシベンジル)  
 - 7 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロポキシ)  
 - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - ト  
 リアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (113



mg, 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.88 (2H, quintet), 2.14 (6H, s), 2.35 (2H, t), 3.71 (3H, s), 4.09 (2H, t), 6.01 (2H, s), 6.85 ~ 6.95 (1H, m), 6.89 (2H, d), 7.06 (1H, d), 7.27 (2H, d), 8.14 (1H, d), 11.18 (1H, s).  
SIMS :  $m/z$  436 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-7-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(167mg, 0.383mmol)を、アニソール(0.4ml)とトリフルオロ酢酸(4.0ml)とを用いて、実施例73に従って脱保護、後処理することにより、標記化合物：7-(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロポキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩(128mg, 78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ) :  $\delta$  2.05 ~ 2.25 (2H, m), 2.95 (6H, s), 3.34 (2H, t), 3.78 (2H, s), 6.04

(1 H, s), 6.16 (1 H, d), 7.55  
(1 H, d).

SIMS: m/z 316 ( $M^+ + 1 - CF_3CO_2H$ )

#### 実施例 84

8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H),  
10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,  
5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例 39 の (f) で得られた 8-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (95.2 mg, 0.27 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (56.6 mg, 0.41 mmol) と、4-メトキシフェナシルブロミド (93.9 mg, 0.41 mmol) とを加え、室温で 2 時間 20 分間攪拌した。反応混合物を実施例 73 と同様の後処理に付すことにより、黄色結晶状粉末の 1-(4-メトキシベンジル)-8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (134.5 mg, 99%) を得た。

$^1H-NMR$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.71 (3

H, s), 3.87 (3 H, s), 5.61 (2 H, s), 5.97 (2 H, s), 6.88 (2 H, d), 7.10 (2 H, d), 7.25 (1 H, d), 7.44 (1 H, dd), 7.50 (1 H, d), 7.58 (1 H, d), 8.01 (2 H, d), 11.29 (1 H, br s).

EIMS:  $m/z$  498 ( $M^+$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H)-10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (a) (134.5 mg, 0.27 mmol) に、アニソール (0.3 ml) とトリフルオロ酢酸 (3 ml) とを加え、60℃で30分間加熱攪拌した。反応混合物を実施例 73 と同様の後処理に付すことにより、黄色粉末の標記化合物、8-(4-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H)-10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (98.1 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.87 (3 H, s), 5.62 (2 H, s), 7.10 (2 H, d), 7.44 (1 H, dd), 7.54 (1 H, d), 7.69 (1 H, d), 8.02 (2 H, d), 11.37 (1 H, br s).

SIMS :  $m/z$  379 ( $M^+ + 1$ ).

### 実施例 85

8-(2-メトキシエトキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例 39 の (f) で得られた 8-ヒドロキシ-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (300 mg, 0.86 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (9 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (178 mg, 1.29 mmol)、2-メトキシエチルクロリド (117  $\mu$ l, 1.29 mmol)、およびヨウ化ナトリウム (193 mg, 1.29 mmol) を加え、100℃から120℃で3時間攪拌した。反応混合物を実施例 73 と同様の後処理に付すことにより、黄緑色結晶状粉末の 1-(4-メトキシベンジル)-8-(2-メトキシエトキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (181.9 mg, 51%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.35 (3H, s), 3.67 (2H, t), 3.71 (3H, s), 4.16 (2H, t), 6.00 (2H, s)

, 6.90 (2H, d), 7.29 (2H, d),  
7.40 (1H, dd), 7.49 (1H, d),  
7.59 (1H, d), 11.30 (1H, brs)

EIMS:  $m/z$  408 ( $M^+$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-8-(2-メトキシエトキシ)-4(5H), 10-ジオキサ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(a)(181.9mg, 0.45mmol)を、アニソール(0.5ml)とトリフルオロ酢酸(5ml)とを用いて、実施例73と同様に脱保護、後処理することにより、緑色粉末の標記化合物: 8-メトキシエトキシ-4(5H), 10-ジオキサ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(120.2mg, 94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  3.31 (3H, s), 3.68 (2H, t), 4.17 (2H, t), 7.40 (1H, dd), 7.53 (1H, d), 7.72 (1H, d), 11.36 (1H, brs).

EIMS:  $m/z$  288 ( $M^+$ ).

実施例 8 6

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 8 - (3 - フェノキシプロピルオキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 39 の (f) で得られた 8 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (150.0 mg, 0.43 mmol) を、アセトン (4 ml)、および N, N - ジメチルホルムアミド (2 ml) の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム (89.0 mg, 0.65 mmol) と 3 - フェノキシプロピルブロミド (103  $\mu$ l, 0.65 mmol) とを加え、60 °C で 2 時間 20 分間攪拌した。反応混合物を実施例 73 と同様の後処理に付すことにより、黄色結晶状粉末の 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 8 - (3 - フェノキシプロピルオキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (134.8 mg, 65%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.10 ~ 2.25 (2 H, m), 3.71 (3 H, s), 4.13 (2 H, t), 4.20 (2 H, t), 5.99 (2 H, s), 6.81 ~ 7.10 (5 H, m), 7.22 ~ 7.35 (4 H, m), 7.41 (1 H,

d d), 7.49 (1 H, d), 7.61 (1 H, d), 11.30 (1 H, br s).

E I M S : m/z 484 ( $M^+$ ).

(b) 前記(a)で得られた1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-8-(3-フェノキシプロピルオキシ)-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(a)(134.8 mg, 0.28 mmol)をアニソール(0.3 ml)とトリフルオロ酢酸(3 ml)とを用いて、実施例73と同様に脱保護、後処理することにより、黄色粉末の標記化合物: 4(5H), 10-ジオキソ-8-(3-フェノキシプロピルオキシ)-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(90.6 mg, 89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2.10~2.27 (2 H, m), 4.14 (2 H, t), 4.22 (2 H, t), 6.90~7.00 (3 H, m), 7.25~7.30 (2 H, m), 7.41 (1 H, d d), 7.53 (1 H, d), 7.74 (1 H, d), 11.39 (1 H, br s).

S I M S : m/z 365 ( $M^+ + 1$ ).

実施例 8 7

8 - ( 2 - メ ト キ シ フ ェ ナ シ ル オ キ シ ) - 4 ( 5 H ) ,  
1 0 - ジ オ キ ソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト リ ア ゾ ロ [ 4 ,  
5 - c ] [ 1 ] ベ ン ゾ ア ゼ ピ ン

( a ) 実施例 3 9 の ( f ) で得られた 8 - ヒ ド ロ キ  
 シ - 1 - ( 4 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0  
 - ジ オ キ ソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト リ ア ゾ ロ [ 4 , 5 -  
 c ] [ 1 ] ベ ン ゾ ア ゼ ピ ン ( 1 0 0 . 0 m g , 0 . 2  
 9 m m o l ) を N , N - ジ メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド ( 3 m l )  
 に溶解し、炭酸カリウム ( 6 1 m g , 0 . 4 4 m m o  
 l ) と 2 - メ ト キ シ フ ェ ナ シ ル ブ ロ ミ ド ( 1 0 1 m g ,  
 0 . 4 4 m m o l ) とを加え、室温で 3 時間攪拌した。

反応混合物を実施例 7 3 と同様の後処理に付すことによ  
 り、黄色結晶状粉末の 1 - ( 4 - メ ト キ シ ベ ン ジ ル ) -  
 8 - ( 2 - メ ト キ シ フ ェ ナ シ ル オ キ シ ) - 4 ( 5 H ) ,  
 1 0 - ジ オ キ ソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト リ ア ゾ ロ [ 4 ,  
 5 - c ] [ 1 ] ベ ン ゾ ア ゼ ピ ン ( 1 3 4 . 6 m g , 9  
 5 % ) を得た。

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : δ 3 . 7 0 ( 3  
 H , s ) , 3 . 9 8 ( 3 H , s ) , 5 . 4 1 ( 2 H ,  
 s ) , 5 . 9 7 ( 2 H , s ) , 6 . 8 7 ( 2 H , d )  
 , 7 . 1 0 ( 1 H , t ) , 7 . 2 2 ~ 7 . 3 5 ( 3  
 H , m ) , 7 . 4 0 ( 1 H , d d ) , 7 . 5 0 ( 1  
 H , d ) , 7 . 5 1 ( 1 H , d ) , 7 . 6 4 ( 1 H ,



d d d), 7.71 (1 H, d d), 11.31  
(1 H, b r s).

S I M S : m / z 499 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-8-(2-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (a) (60.7 mg, 0.12 mmol) を、アニソール (0.2 ml) とトリフルオロ酢酸 (2 ml) とを用いて、実施例 73 と同様の脱保護、および後処理に付すことにより、黄色粉末の標記化合物 : 8-(2-メトキシフェナシルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン (43.2 mg, 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.99 (3 H, s), 5.41 (2 H, s), 7.10 (1 H, t), 7.27 (1 H, d), 7.41 (1 H, d d), 7.54 (1 H, d), 7.60~7.68 (2 H, m), 7.72 (1 H, d d), 11.37 (1 H, b r s).

F D M S : m / z 378 ( $M^+$ ).

実施例 8 8

8 - ( 3 - ( N , N - ジメチルアミノ ) プロピルオキシ )  
- 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト  
リアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

( a ) 実施例 3 9 の ( f ) で得られた 8 - ヒドロキ  
 シ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 10  
 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 -  
 c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 200 m g , 0 . 57 m  
 m o l ) を N , N - ジメチルホルムアミド ( 6 m l ) に  
 溶解し、炭酸カリウム ( 158 m g , 1 . 14 m m o  
 l ) と 3 - クロロ - 1 - ヨードプロパン ( 122  $\mu$  l ,  
 1 . 14 m m o l ) とを加え、室温で 17 時間 30 分  
 間攪拌した。反応混合物を実施例 7 3 と同様の後処理に  
 付すことにより、黄色結晶状粉末の 8 - ( 3 - クロロプロ  
 ピルオキシ ) - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4  
 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリア  
 ザロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 181 . 5  
 m g , 76 % ) を得た。

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) :  $\delta$  2 . 19 ( 2  
 H , t ) , 3 . 71 ( 3 H , s ) , 3 . 81 ( 2 H ,  
 t ) , 4 . 15 ( 2 H , t ) , 6 . 00 ( 2 H , s )  
 , 6 . 90 ( 2 H , d ) , 7 . 29 ( 2 H , d ) ,  
 7 . 40 ( 1 H , d d ) , 7 . 50 ( 1 H , d ) ,  
 7 . 60 ( 1 H , d ) , 11 . 37 ( 1 H , b r s ) .

SIMS :  $m/z$  428 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 8-(3-クロロプロピルオキシ)-1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (a) (130 mg, 0.3 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解し、炭酸カリウム (829 mg, 6.0 mmol) と N, N-ジメチルアミン塩酸塩 (489 mg, 6.0 mmol) とを加え、60℃で20時間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加えた後、析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄することにより、黄色結晶状粉末の 1-(4-メトキシベンジル)-8-(3-(N, N-ジメチルアミノ)プロピルオキシ)-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (99.1 mg, 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.82~1.89 (2H, m), 2.14 (6H, s), 2.35 (2H, t), 3.71 (3H, s), 4.04 (2H, t), 6.00 (2H, s), 6.90 (2H, d), 7.28 (2H, d), 7.33 (1H, dd), 7.44 (1H, d), 7.56 (1H, d), 11.26 (1H, brs).

EIMS :  $m/z$  435 ( $M^+$ ).

(c) 前記 (b) で得られた 1 - (4 - メトキシベンジル) - 8 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロピルオキシ) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (93.1 mg, 0.21 mmol) を、アニソール (0.3 ml) とトリフルオロ酢酸 (3 ml) とを用いて、実施例 63 と同様に脱保護、後処理することにより、黄色粉末の標記化合物 8 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロピルオキシ) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピンのトリフルオロ酢酸塩 (87.8 mg, 96%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 2.09 ~ 2.20 (2H, m), 2.83 (6H, s), 3.26 (2H, t), 4.14 (2H, t), 7.39 (1H, dd), 7.55 (1H, d), 7.75 (1H, d), 9.54 (1H, brs), 11.40 (1H, brs).

SIMS : m/z 316 (M<sup>+</sup> + 1).

実施例 8 9

8 - (2 - オキソ - 4 - フェニルブトキシ) - 4 (5 H)  
, 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c]  
[1] ベンゾアゼピン

(a) 実施例 39 の (f) で得られた 8 - ヒドロキシ - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (200 mg, 0.57 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (6 ml) に溶解し、炭酸カリウム (119 mg, 0.86 mmol) と 2 - オキソ - 4 - フェニルブトキシプロミド (195 mg, 0.86 mmol) とを加え、室温で 7 時間攪拌した。反応混合物を実施例 73 と同様の後処理に付すことにより、黄色結晶状粉末の 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 8 - (2 - オキソ - 4 - フェニルブトキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (278.6 mg, 95%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 2.80 ~ 2.92 (4 H, m), 3.71 (3 H, s), 4.93 (2 H, s), 5.99 (2 H, s), 6.90 (2 H, d), 7.10 ~ 7.30 (7 H, m), 7.34 (1 H, dd), 7.48 (1 H, d), 7.53 (1 H, d), 11.31 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  497 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られた 1-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 10-ジオキソ-8-(2-オキソ-4-フェニルブトキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (a)

(269.9 mg, 0.54 mmol) を、アニソール (0.6 ml) とトリフルオロ酢酸 (6 ml) とを用いて、実施例 73 と同様に脱保護、後処理することにより、黄色粉末の標記化合物 : 4(5H), 10-ジオキソ-8-(2-オキソ-4-フェニルブトキシ)-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン (177.5 mg, 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.77 ~ 2.95 (4H, m), 4.95 (2H, s), 7.15 ~ 7.33 (5H, m), 7.35 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.66 (1H, d), 11.36 (1H, brs).

SIMS :  $m/z$  377 ( $M^+ + 1$ ).

#### 実施例 90

7-ホルミル-5-ヒドロキシ-4(5H), 10-ジオキソ-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) 実施例 11 の (c-2) で 5-(2-アミノ

- 4 - ジメトキシメチルベンゾイル) 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (c - 2 : M P) を得た際に、副生成物として 5 - (2 - ヒドロキシアミノ - 4 - ジメトキシメチルベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレートを得ることができる。この 5 - (2 - ヒドロキシアミノ - 4 - ジメトキシメチルベンゾイル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (883 mg, 1.94 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液に、28% ナトリウムメトキシドのメタノール (0.95 ml) 溶液を加え、室温で 22 時間攪拌した。この反応液に 1 N 塩酸水溶液 (3 ml) と、ジエチルエーテルとを加えた。析出した沈殿を濾過した後、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、5 - ヒドロキシー - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 7 - ジメトキシメチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソー - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (432 mg, 52.5%) を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 3.28 (6 H, s), 3.71 (3 H, s), 5.53 (1 H, s), 5.89 (2 H, s), 6.91 (2 H, d), 7.31 (2 H, d), 7.41 (1 H, d), 8.03 (1 H, s), 8.04 (1 H, d),

1 1 . 4 3 ( 1 H , b r s ) .

F D M S : m / z 4 2 4 ( m <sup>+</sup> ) .

( b ) 上記 ( a ) で得られた 5 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 7 - ジメトキシメチル - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 9 4 m g , 0 . 2 2 1 m m o l ) のテトラヒドロフラン ( 4 m l ) 溶液に、1 N 塩酸水溶液 ( 1 m l ) を加え、室温で 1 3 . 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、黄色粉末の 7 - ホルミル - 5 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) , 1 0 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン ( 7 6 m g , 9 0 . 9 % ) を得た。

<sup>1</sup> H - N M R ( D M S O - d <sub>6</sub> ) : δ 3 . 7 2 ( 3 H , s ) , 5 . 8 9 ( 2 H , s ) , 6 . 9 1 ( 2 H , d ) , 7 . 3 2 ( 2 H , d ) , 7 . 8 5 ( 1 H , d ) , 8 . 2 0 ( 1 H , d ) , 8 . 4 7 ( 1 H , s ) , 1 0 . 1 5 ( 1 H , b r s ) , 1 1 . 6 3 ( 1 H , s ) ,

F D M S : m / z 3 7 9 ( m <sup>+</sup> + 1 ) .

( c ) 上記 ( b ) で得られた 7 - ホルミル - 5 - ヒドロキシ - 1 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 4 ( 5 H ) ,



10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(76 mg, 0.201 mmol)にトリフルオロ酢酸(1 ml)を加え、70℃で30分間攪拌した。その後反応溶媒を減圧留去した。析出した沈殿を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の標記化合物、7-ホルミル-5-ヒドロキシ-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン(20 mg, 38.6%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.89 (1 H, d), 8.36 (1 H, d), 8.54 (1 H, s), 10.18 (1 H, brs), 11.69 (1 H, brs).

FDMS: m/z 258 (m<sup>+</sup> + 1).

#### 実施例 9 1

4 (5 H), 10-ジオキソ-7-(p-トルオイルアミノ)-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-c][1]ベンゾアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、-78℃で、ジイソプロピルアミン(0.11 ml, 0.82 mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)溶液に、1.5 N ブチルリチウム(0.51 ml, 0.77 mmol)を加え、30分間攪拌した。次いで、この反応液にプロピオール酸エ

チル (93  $\mu$ l, 0.92 mmol) と 2-ニトロ-4-(p-トルオイルアミノ)ベンズアルデヒド (144.5 mg, 0.51 mmol) のテトラヒドロフラン (2 ml) 溶液とを順に加え、-78℃でさらに1時間攪拌した。反応液に酢酸 (90  $\mu$ l, 1.58 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、そして飽和食塩水の順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、油状のエチル 4-ヒドロキシ-4-(2-ニトロ-4-(p-トルオイルアミノ)フェニル)-2-ブチノエート (176 mg) を得た。得られたエチル 4-ヒドロキシ-4-(2-ニトロ-4-(p-トルオイルアミノ)フェニル)-2-ブチノエートを、トルエン (2 ml) に溶解し、これに 4-メトキシベンジルアジド (250 mg, 1.53 mmol) を加え、100℃で5時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、析出した結晶をろ過して、エチル 4-(ヒドロキシ-(2-ニトロ-4-(p-トルオイルアミノ)フェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1) と、エチル 5-(ヒドロキシ-(2-ニトロ-4-(p-トルオイルアミノ)フェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボ

キシレート (a-2) との 1 : 1 の混合物 (103.4 mg, 37%) を得た。

a-1, a-2 の 1 : 1 混合物 ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.26 (3/2 H, t), 1.31 (3/2 H, t), 2.40 (3 H, s), 3.63 (3/2 H, s), 3.72 (3/2 H, s), 4.28 (1 H, q), 4.37 (1 H, q), 5.44 (1/2 H, d), 5.56 (1/2 H, d), 5.78 (1 H, d), 6.30 (1/2 H, d), 6.70 (1 H, d), 6.72 (1 H, d), 6.91 (2 H, d), 7.00 (1/2 H, d), 7.16 (2 H, d), 7.37 (2 H, d), 7.85 (1/2 H, dd), 7.89 (2 H, d), 7.91 (1/2 H, d), 8.05 (1/2 H, d), 8.16 (1/2 H, d), 8.37 (1/2 H, d), 8.54 (1/2 H, d), 10.53 (1/2 H, s), 10.60 (1/2 H, s).

SIMS :  $m/z$  546 ( $M^+ + 1$ ).

(b) 前記 (a) で得られたエチル 4-(ヒドロキシ-(2-ニトロ-4-(p-トルオイルアミノ)フェニル)メチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート (a-1) と、エチル 5-(ヒドロキシ-(2-ニトロ-4-(p-トルオイルアミノ)ベンゾイル)メチル)-1-(4

ーメトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (a - 2) との 1 : 1 の混合物 (103.4 mg, 0.19 mmol) のクロロホルム (4 ml) 溶液に、二酸化マンガン (300 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄した後、溶媒を減圧留去して、黄褐色油状のエチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 - (2 - ニトロ - 4 - (p - トルオイルアミノ) ベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 5 - カルボキシレート (b - 1) と、エチル 1 - (4 - メトキシベンジル) - 5 - (2 - ニトロ - 4 - (p - トルオイルアミノ) ベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (b - 2) との 1 : 1 の混合物 (103 mg, 100%) を得た。

b - 1, b - 2 の 1 : 1 混合物 ;

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : δ 0.95 (3 / 2 H, t), 1.23 (3 / 2 H, t), 2.40 (3 H, s), 3.68 (3 / 2 H, s), 3.74 (3 / 2 H, s), 3.99 (1 H, q), 4.33 (1 H, q), 5.68 (1 H, s), 5.73 (1 H, s), 6.86 (1 H, d), 6.94 (1 H, d), 7.23 (2 H, d), 7.39 (2 H, d), 7.54 (1 / 2 H, d), 7.78 (1 / 2 H, d), 7.92 (1 H, d), 7.94 (1 H, d), 8.05 (1 / 2 H, dd),

8. 26 (1 / 2 H, d d), 8. 51 (1 / 2 H, d)  
, 8. 71 (1 / 2 H, d), 10. 86 (1 / 2 H,  
s), 10. 89 (1 / 2 H, s).

SIMS: m / z 544 ( $M^+ + 1$ )

(c) 前記 (b) で得られたエチル 1 - (4 - メ  
トキシベンジル) - 4 - (2 - ニトロ - 4 - (p - トル  
オイルアミノ) ベンゾイル) - 1, 2, 3 - トリアゾー  
ル - 5 - カルボキシレート (b - 1) と、エチル 1 -  
(4 - メトキシベンジル) - 5 - (2 - ニトロ - 4 -  
(p - トルオイルアミノ) ベンゾイル) - 1, 2, 3 -  
トリアゾール - 4 - カルボキシレート (b - 2) との 1 :  
1 混合物 (103. 4 mg, 0. 19 mmol) を酢酸  
エチル (2 ml) に溶かし、10%パラジウム炭素  
(12 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌し  
た。反応液をセライトでろ過した後、濾液を減圧濃縮し  
た。析出物を濾取することにより、エチル 4 - (2 - ア  
ミノ - 4 - (p - トルオイルアミノ) ベンゾイル) - 1  
- (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾー  
ル - 5 - カルボキシレート (c - 1) と、エチル 5 -  
(2 - アミノ - 4 - (p - トルオイルアミノ) ベンゾイ  
ル) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - ト  
リアゾール - 5 - カルボキシレート (c - 2) との 1 :  
1 の混合物 (97. 3 mg, 100%) を得た。  
c - 1, c - 2 の 1 : 1 混合物;

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  1.00 (3 H, t), 2.39 (3 H, s), 3.66 (3 / 2 H, s), 3.74 (3 / 2 H, s), 4.10 (1 H, q), 4.16 (1 H, q), 5.46 (1 H, s), 5.83 (1 H, s), 6.87 (2 H, d), 7.10 (2 H, d), 7.15 (1 H, dd), 7.22 (1 H, d), 7.29 (2 H, d), 7.85 (1 H, d), 7.87 ~ 7.93 (2 H, m), 10.25 (1 H, s).

SIMS :  $m/z$  514 ( $M^+ + 1$ )

(d) アルゴン雰囲気下、前記(c)で得られたエチル4-(2-アミノ-4-(p-トルオイルアミノ)ベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート(c-1)と、エチル5-(2-アミノ-4-(p-トルオイルアミノ)ベンゾイル)-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-5-カルボキシレート(c-2)との1:1混合物(91.5 mg, 0.18 mmol)のメタノール(1 ml)溶液に、氷冷下、5.1 Mナトリウムメトキシド(39  $\mu$ l, 0.20 mmol)を加えた。この溶液を氷冷下で20分、次に室温で一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した沈澱を濾取し、ジエチルエーテル、水で洗浄した後乾燥して、黄色結晶状粉末の3-(4-メトキシベンジル)-4(5H), 1

0 - ジオキソ - 7 - (p - トルオイルアミノ) - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (d - 1) と、1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (p - トルオイルアミノ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (d - 2) との 1 : 1 混合物 (53.1 mg, 64%) を得た。

d - 1, d - 2 の 1 : 1 混合物 ;

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO -  $d_6$ ) :  $\delta$  2.39 (3 H, s), 3.70 (3 H, s), 5.98 (1 H, s), 6.13 (1 H, s), 6.80 ~ 7.00 (3 H, m), 7.20 ~ 7.40 (4 H, m), 7.80 (1 H, d), 7.89 (2 H, d), 8.11 (1 H, d), 10.38 (1 H, br s).

SIMS :  $m/z$  468 ( $M^+ + 1$ )

(e) 前記 (d) で得られた 3 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (p - トルオイルアミノ) - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - c] [1] ベンゾアゼピン (d - 1) と、1 - (4 - メトキシベンジル) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (p - トルオイルアミノ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン (d - 2) との 1 : 1 の混合物 (48 mg, 0.10 mmol) に、アニソール (0.1 ml) とトリフルオロ酢酸 (1.0

m l) とを加え、60℃で40分間攪拌した。その後溶媒を減圧下留去した。析出した沈殿を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した後乾燥して、茶色結晶状粉末の標記化合物：4(5H), 10-ジオキソ-7-(p-トルオイルアミノ)-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン(35.7mg, 100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 7.36 (2H, d), 7.62 (1H, d), 7.91 (2H, d), 8.16 (1H, s), 8.29 (1H, d), 10.65 (1H, s), 11.47 (1H, br s).

FDMS:  $m/z$  347 ( $M^+$ )

## 実施例 92

10(9H)-オキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b][1,5]ベンゾチアゼピン

(a) アルゴン雰囲気下、氷冷した2-アミノベンゼンチオール(0.20ml, 1.87mmol)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に、60%水素化ナトリウム(76mg, 1.90mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。これにエチル 5-クロルー1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート(499mg, 1.69



mmol) を加え、氷冷下 30 分間、さらに室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 4) により精製して、黄色結晶状粉末のエチル 5 - (2 - アミノフェニルチオ) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (594 mg, 91.4%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.27 (3 H, t), 3.71 (3 H, s), 4.29 (2 H, q), 5.55 (2 H, s), 5.57 (2 H, s), 6.48 (1 H, dd), 6.72 (1 H, d), 6.84 (2 H, d), 7.03 (2 H, d), 7.08 (1 H, dd), 7.19 (1 H, d).  
EIMS :  $m/z$  384 ( $M^+$ ).

(b) アルゴン雰囲気下、氷浴中で、エチル 5 - (2 - アミノフェニルチオ) - 1 - (4 - メトキシベンジル) - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (52 mg, 0.135 mmol) のジメチルスルホキシド (15 ml) 溶液に、60% 水素化ナトリウム (12.6 mg, 0.315 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチ

ルで抽出し、水、飽和食塩水で順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）により精製して、無色結晶状粉末の 3-（4-メトキシベンジル）-10（9H）-オキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-b][1,5]ベンゾチアゼピン（40 mg, 87.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.80 (3H, s), 5.56 (2H, s), 6.88 (2H, d), 7.14~7.19 (1H, m), 7.22~7.29 (3H, m), 7.36~7.40 (2H, m), 8.42 (1H, br s).

EIMS :  $m/z$  338 ( $\text{M}^+$ ).

(c) 3-（4-メトキシベンジル）-10（9H）-オキソ-3H-1,2,3-トリアゾロ[5,4-b][1,5]ベンゾチアゼピン（301 mg, 0.890 mmol）にアニソール（3.0 ml）とトリフルオロ酢酸（12 ml）を加え、65℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解した後、水、飽和食塩水で順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。生じた結晶状粉末を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、無色結晶状粉末の標記化合物（162 mg, 83.

6 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.20 (1 H, d d d), 7.30 (1 H, d d), 7.42 (1 H, d d d), 7.55 (1 H, d d), 10.66 (1 H, b r s) .

EIMS :  $m/z$  218 ( $M^+$ ) .

### 実施例 9 3

10 (9 H) - オキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] [1, 5] ベンゾチアゼピン 4 - オキシド

(a) アルゴン雰囲気下、3 - (4 - メトキシベンジル) - 10 (9 H) - オキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - b] [1, 5] ベンゾチアゼピン (401 mg, 1.19 mmol) の塩化メチレン (32 ml) 溶液に、70 % m - クロル過安息香酸 (320 mg, 1.30 mmol) の塩化メチレン (8.0 ml) 溶液を加え、室温で 18 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルで洗い、無色結晶状粉末の 3 - (4 - メトキシベンジル) - 10 (9 H) - オキソ - 3 H - 1, 2, 3 - トリ

アゾロ [5, 4-b] [1, 5] ベンゾチアゼピン 4-オキシド (388 mg, 92.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.73 (3 H, s), 5.90 (2 H, s), 6.93 (2 H, d), 7.31 (2 H, d), 7.37 (1 H, dd), 7.44 (1 H, d), 7.62 (1 H, dd), 7.70 (1 H, d), 11.20 (1 H, s).

(b) 3-(4-メトキシベンジル)-10(9H)-オキソ-3H-1, 2, 3-トリアゾロ [5, 4-b] [1, 5] ベンゾチアゼピン 4-オキシド (388 mg, 1.09 mmol) にアニソール (5.0 ml) とトリフルオロ酢酸 (15 ml) を加え、65℃で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下留去し、得られた残渣を水酸化ナトリウムに溶解し、ジエチルエーテルで洗った。水層を塩酸酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。析出した粉末を濾取し、無色結晶状粉末の標記化合物 (194 mg, 76.0%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  7.41 (1 H, dd), 7.47 (1 H, d), 7.65 (1 H, dd), 7.92 (1 H, d), 11.28 (1 H, s).

F D M S : m / z 234 (M<sup>+</sup>) .

#### 実施例 9 4

10 (9H) - オキソ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ  
[4, 5 - b] [1, 5] ベンゾチアゼピン 4, 4 -  
ジオキシド

(a) アルゴン雰囲気下、3 - (4 - メトキシベンジル) - 10 (9H) - オキソ - 3H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - b] [1, 5] ベンゾチアゼピン (29 mg, 0.0857 mmol) の塩化エチレン (10 ml) 溶液に、70% m - クロル過安息香酸 (41 mg, 0.163 mmol) と 4, 4' - チオビス (6 - tert - ブチル - m - クレゾール) (0.7 mg, 0.00195 mmol) とを加えた。60℃で22.5時間攪拌した後に、70% m - クロル過安息香酸 (24 mg, 0.0974 mmol) を追加し、さらに60℃で4時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順に洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、無色粉末の3 - (4 - メトキシベンジル) - 10 (9H) - オキソ - 3H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [5, 4 - b] [1, 5] ベンゾチアゼピン 4, 4 - ジオキシドの粗生成物 (35 mg) を得た。

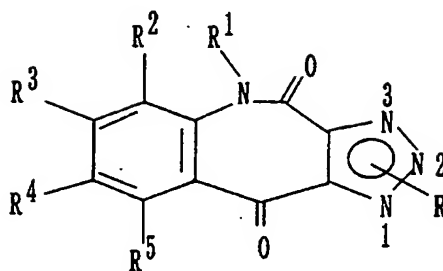
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  3.73 (3 H, s), 5.89 (2 H, s), 6.94 (2 H, d), 7.32 (2 H, d), 7.50 (1 H, dd), 7.55 (1 H, d), 7.82 (1 H, dd), 8.05 (1 H, d), 11.64 (1 H, br s).  $\text{EIMS}$  :  $m/z$  370 ( $\text{M}^+$ ).

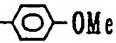
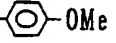
(b) 上記(a)で得られた粗生成物にアニソール (0.50 ml) とトリフルオロ酢酸 (2.0 ml) とを加え、65℃で1.5時間攪拌した。その後反応液を減圧濃縮した。残渣を水酸化ナトリウム水溶液で溶解し、これをダイアイオンHP-20 (水 : アセトン = 8 : 2) を用いて精製して、無色粉末の10 (9 H) - オキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] [1, 5] ベンゾチアゼピン 4, 4 - ジオキシドのナトリウム塩 (12.2 mg, 52.3%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.32 (1 H, dd), 7.41 (1 H, dd), 7.61 (1 H, dd), 7.93 (1 H, dd), 10.66 (1 H, s).

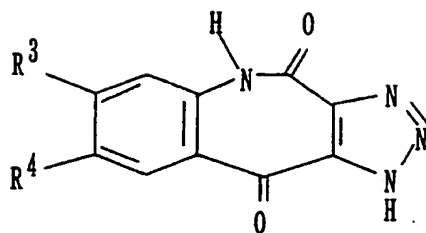
$\text{FDM S}$  :  $m/z$  295 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

第 1 表



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R	位置
1	H	H	H	H	H	H	1
2	H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -  -OMe	3
3	H	Me	H	H	H	H	1
4	H	H	Me	H	H	H	1
5	H	H	H	Me	H	H	1
6	H	H	H	H	Me	H	1
8	H	H	H	-OH	H	H	1
9	Me	H	H	H	H	H	1
10	Me	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -  -OMe	3

## 第 2 表

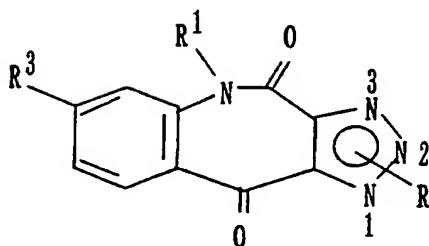


実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
11	CHO	H
12	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
13	CH=CH <sub>2</sub>	H
14	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
15	CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> CH <sub>3</sub>	H
16	CH=CHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (E)	H
17	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
18	CH=CHCO <sub>2</sub> H (E)	H
19	CH=CHCN (E) + (Z)	H
20	CH=CHCOCH <sub>3</sub> (E)	H
21	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
22	COCH <sub>3</sub>	H
23	CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H
24	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
25	OH	H
26	OCH <sub>3</sub>	H



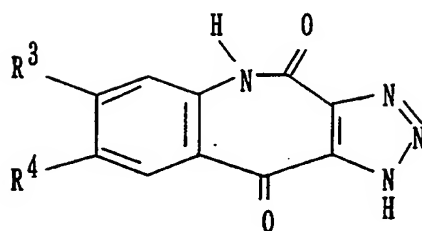
実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
27	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
28	OCH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	H
29	OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
30	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H
31	OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
32	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
33	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H
34	OCH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H
35	OCH <sub>2</sub> CN	H
36	OCH <sub>2</sub> CONH <sub>2</sub>	H
37	OCH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> - p	H
38	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H
39	H	OH
40	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
41	H	OCH <sub>3</sub>
42	H	OCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
43	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
44	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
45	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
46	CH <sub>3</sub>	H


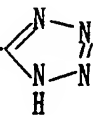
## 第 3 表





実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R	位置
47	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -P	1
47	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -P	3
48	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -P	3
49	CH <sub>3</sub>	H	H	1

## 第 4 表

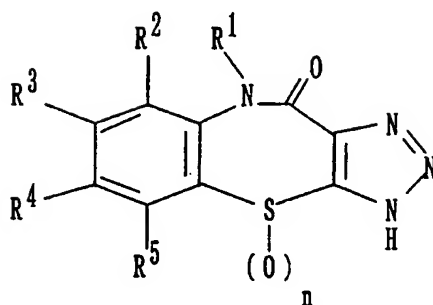


実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
50	CH=C(CH <sub>3</sub> )CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (E)	H
51	CH=CHCOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> - p (E)	H
52	CH=CHCONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (E)	H
53	CH=CHCONHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (E)	H
54	CH=CHCONHCH <sub>2</sub> -  (E)	H
55	CH=CHCONHCH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> (-N(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N-CH <sub>3</sub> ) - p (E)	H
56	CH=CHCONH-  (E)	H
57	CH=NOH	H
58	CH=NOCH <sub>3</sub>	H
59	CH=NOCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
60	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
61	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COCH <sub>3</sub>	H
62	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H

実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
63	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
64	CH <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )COCH <sub>3</sub>	H
65	CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H
66	CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H
67	CH <sub>2</sub> NHCOCH <sub>3</sub>	H
68	CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
69	CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
70	CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> F-p	H
71	CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-p	H
72	CH(C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -p) <sub>2</sub>	H
73	OCH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -o	H
74	OCH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl-p	H
75	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
76	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
77	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
78	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
79	OCH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
80	OCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
81	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N  N-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H
82	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -N 	H
83	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H

実施例	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
84	H	OCH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -p
85	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
86	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
87	H	OCH <sub>2</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -o
88	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
89	H	OCH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
91	NHCOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>3</sub> -p	H

第 5 表



実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	n
92	H	H	H	H	H	0
93	H	H	H	H	H	1
94	H	H	H	H	H	2

製剤例 1錠剤

実施例 4 6 の 化 合 物	2 . 5 g
乳 糖	1 2 g
6 % H P C 乳 糖	8 g
馬 鈴 薯 デ ン プ ン	2 g
ス テ ア リ ン 酸 マ グ ネ シ ウ ム	0 . 5 g
計	2 5 g

以上の全量をよく混和して打錠し、錠剤 1 0 0 0 個を製造する。

製剤例 2カプセル剤

実施例 4 6 の 化 合 物	2 . 5 g
乳 糖	1 8 g
馬 鈴 薯 デ ン プ ン	4 g
ス テ ア リ ン 酸 マ グ ネ シ ウ ム	0 . 5 g
計	2 5 g

以上の全量をよく混和し、硬カプセルに充填し、カプセル剤 1 0 0 0 カプセルを製造する。

## 薬理試験例 1

### ヒスタミン遊離反応抑制試験

#### (1) 抗血清の調製

多田らの方法 (Tada, T. and Okumura, K., J. Immun., 106(4), 1971) に準じて、ラット抗ジニトロフェニル化アスカリス蛋白質 (以下、DNP-As という) 血清を調製した。すなわち、体重約 200 g の Brown Norway 系雌性ラットの四肢足蹠皮下に、百日咳死菌  $10^{10}$  個と DNP-As 1 mg とを投与し、その 5 日後に DNP-As 0.5 mg を背部筋肉内に投与した。さらにその 3 日後に採血し、抗血清を得た。この抗血清の力価は、ラットを用いた 48 時間受動感作皮膚アナフィラキシー反応より求めたところ、1 : 1000 ~ 1 : 2000 であった。

#### (2) ヒスタミン遊離反応の惹起と薬物による遊離反応抑制効果

Wistar 系雄性ラットの腹腔内に、上記血清を生理食塩水で 4 倍希釈したもの 1 ml を投与した。その 2 日後に腹腔内をリン酸緩衝液で洗浄し、腹腔内の細胞を回収した。この細胞を  $10^5$  cell/ml となるよう調製後、DNP-As  $1 \mu\text{g/ml}$  の濃度で刺激し上清中に遊離されたヒスタミン量を Shore らの方法 (Shore, P. A., Burkhalter, A. H. and Chon, V. H. Jr., J. Pharm. Exp. Ther., 127, 182 ~ 186 (1959)) に準じて



測定した。

$10^{-5} \sim 10^{-10}$  モル濃度 (M) の被験化合物で処置した群のヒスタミン遊離量と薬物無処置群のヒスタミン遊離量とを比較し、その抑制率からヒスタミン遊離反応を 50% 抑制する薬物用量 (IC<sub>50</sub> 値) を算出した。薬物の抑制効果は、対照化合物として選択したクロモグリク酸ナトリウムの IC<sub>50</sub> 値と本発明化合物の IC<sub>50</sub> 値とを比較し、次の第 6 表に示した。

下記の結果から明らかなように、本発明の化合物は優れたヒスタミン遊離反応の抑制作用を示した。

第 6 表

実施例化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
1	12
3	37
4	2.3
5	13
12	6.2
16	2.6
17	4.1
18	4.5
19	4.3
20	2.9
27	8.6
34	3.5

3 7	7 . 5
4 3	1 . 4
4 4	8 . 5
4 5	2 . 9
4 6	2 . 3
5 0	3 . 6
5 1	7 . 8
5 3	4 . 4
5 4	3 . 6
5 6	4 . 7
5 7	2 . 4
5 8	8 . 1
6 8	3 . 5
6 9	3 . 5
7 0	6 . 1
7 3	4 . 8
7 4	4 . 5
7 5	4 . 0
7 8	3 . 6
7 9	3 . 6
8 0	4 . 7
8 1	3 . 8
8 4	3 . 9
8 7	7 . 4

---

D S C G 1 8 0 0 ~ 7 0 0

D S C G : クロモグリク酸ナトリウム

## 薬理試験例 2

### 即時型および遅発型アレルギー反応抑制試験

体重約 200 g の W i s t a r 系雄性ラットを用い、百日咳死菌  $10^{10}$  個とジニトロフェニル化卵白アルブミン（以下、D N P - O A という）1 m g とを、ラットの右後肢を除く三肢足趾皮下に投与し、さらにその 10 日後に右後肢足趾皮下に D N P - O A 5  $\mu$  g を投与して、アレルギー性足趾浮腫反応を惹起した。アレルギー反応の惹起 30 分後の浮腫容積を即時型アレルギー反応として、また 8 時間後の浮腫容積を遅発型アレルギー反応として、被験化合物の抑制効果を検討した。

被験化合物を 0.25% T w e e n 80 溶液に懸濁し、10 m g / 体重 k g の用量でアレルギー反応の惹起 30 分前にラットに経口投与した。一方、無処置対照群のラットには 0.25% T w e e n 80 溶液のみを経口投与し、また、陽性対照群としてクロモグリク酸ナトリウム 100 m g / k g を皮下投与または経口投与した。

アレルギー性足趾浮腫反応の抑制率を下記式に従い求めた。本発明化合物の即時型および遅発型アレルギー性浮腫反応の抑制率（%）は次の表に示されるとおりであった。

アレルギー性足趾浮腫反応の抑制率 (%)

$$= (A - B) / A \times 100$$

A : 対照群の浮腫容積の平均値

B : 薬物投与群の浮腫容積の平均値

第 7 表

被検化合物 実施例番号	抑制率 (%)	
	即時型反応	遅発型反応
1 3)	56.4	24.5
3 3)	46.6	24.2
4 3)	70.5	57.7
5 3)	48.7	28.9
1 2	59	53
1 6	79	80
2 0	63	51
2 7	48	55
4 3	59	53
4 6	64	68
6 9	50	41
8 4	48	40
D S C G 1)	75	53
D S C G 2)	16	20

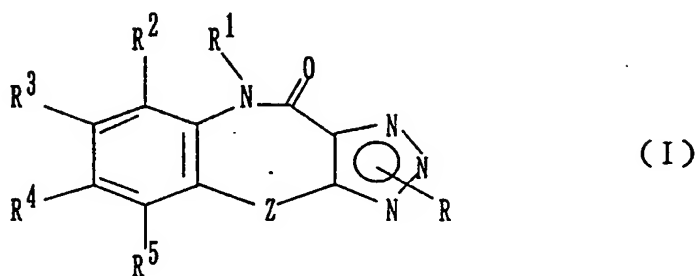
D S C G : クロモグリク酸ナトリウム、1) 皮下投与、  
2) 経口投与、3) 用量 : 30 mg / 体重 kg

薬理試験例 3単回投与毒性試験

本発明による実施例 46 の化合物を 0.1%カルボキシメチルセルロース水溶液に均一に懸濁したものを、5週齢の ICR 系雌雄マウス（平均体重約 20 g）に強制的に経口投与した。実施例 46 の化合物の投与量 1 g / kg では全例生存し、しかも何ら特別の症状は示さなかった。

## 請 求 の 範 囲

1. 下記的一般式 (I) で表わされる 3 環性ベンゾアゼピンならびにベンゾチアゼピン誘導体、および薬理的に許容されるそれらの塩。



[ 上 記 式 中 、

— Z — は

カルボニル基 ;

基 — C R<sup>6</sup> R<sup>7</sup> —

(ここで、R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は同一または異なっていて  
もよく、

水素原子、

水酸基、

C<sub>1-12</sub>アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、または C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基で置換されていてもよい)、または

C<sub>1-12</sub>アルコキシ基

(このアルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、  
または  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されていてもよい)

を表わす) ;

基 - (  $C = N - O R^8$  ) -

(ここで、 $R^8$  は、

水素原子、または

$C_{1-12}$  アルキル基

(このアルキル基は  $C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されていてもよい)

を表わす) ; または

基 -  $S(O)_n$  -

(ここで、 $n$  は 0 ~ 2 の整数を表す)

を表わす。

-  $R$  は

水素原子 ;

$C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、

$C_{3-7}$  シクロアルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい) ;

フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(このフェニルアルキル基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されて

いてもよい) ; または、  
トリアゾール基の保護基  
を表わす。

— R<sup>1</sup> は

水素原子 ;

水酸基 ;

C<sub>1-12</sub>アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、または  
C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換されていてもよい)  
; または

フェニル C<sub>1-4</sub> アルキル基

(このフェニルアルキル基のベンゼン環上の水素原  
子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、C<sub>1-4</sub> ア  
ルキル基、または C<sub>1-4</sub> アルコキシ基で置換されて  
もよい)

を表わす。

— R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、同一または異なって  
いてもよく、以下の (a) ~ (v) のいずれかを表す。

(a) 水素原子 ;

(b) ハロゲン原子 ;

(c) 保護されていてもよい水酸基 ;

(d) シアノ基 ;

(e) ニトロ基 ;

(f) チオール基 ;



(g) ホルミル基 ;

(h) C<sub>1-12</sub>アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、または C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基で置換されていてもよい) ;

(i) フェニル基

(このフェニル基は C<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されていてもよい) ;

(j) フェニル C<sub>1-4</sub> アルキル基

(このフェニルアルキル基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基、スルホニル基、C<sub>1-4</sub> アルキル基、または C<sub>1-4</sub> アルコキシ基で置換されてもよい) ;

(k) C<sub>2-12</sub>アルケニル基

(このアルケニル基は炭素-炭素二重結合を一個以上含んでなり、また

(1) ハロゲン原子、

(2) シアノ基、

(3) C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基、

(4) フェニル基、

(5) 基-COR<sup>9</sup>

(ここで、R<sup>9</sup> は、

水素原子、

C<sub>1-6</sub> アルキル基、または

## フェニル基

(このフェニル基はハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)

を表す)

(6) 基 - COOR<sup>10</sup>

(ここで、R<sup>10</sup>は、水素原子、または  $C_{1-6}$  アルキル基を表す)、

(7) 基 - CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>

(ここで、R<sup>11</sup>および R<sup>12</sup>は同一または異なっているとしてもよく、

(イ) 水素原子、

(ロ)  $C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、

水酸基、

$C_{1-4}$  アルコキシ基、または

アミノ基

(このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい)、

## フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル

基（このアルキル基は、 $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよい窒素原子を一個または二個含んでなる飽和5-7員複素環で置換されていてもよい）、

$C_{1-4}$ アルコキシ基、またはカルボキシ基で置換されていてもよい）、または

酸素原子、窒素原子、硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員複素環（この複素環は、 $C_{1-4}$ アルキル基、フェニル $C_{1-4}$ アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい）

で置換されていてもよい）、または

（ハ）フェニル基であってもよく、あるいは

（ニ） $R^{11}$ と $R^{12}$ とが結合している窒素原子と一緒に形成する、酸素原子、窒素原子、硫黄原子を更に一個以上含んでいてもよい、飽和または不飽和の5-7員複

素環（この複素環は、 $C_{1-4}$  アルキル基、フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい）

で置換されていてもよい）；

(1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基

（このアルコキシ基は、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) シアノ基、
- (4)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、
- (5) エポキシ基、
- (6) フェニル基

（このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい）、

(7)  $C_{1-4}$  アルコキシ基、

(8) フェノキシ基

（このフェノキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい）

(9) アミノ基

(このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい)

(10) 基 -  $CO R^{13}$

(ここで、 $R^{13}$ は、

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基、

フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、または

フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(この基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい)

を表す)

(11) 基 -  $COOR^{14}$

(ここで、 $R^{14}$ は水素原子、または  $C_{1-6}$  アルキル基を表わす)、

(12) 基 -  $CONR^{15}R^{16}$

(ここで、 $R^{15}$ および  $R^{16}$ は同一または異なっているとしてもよく、

酸素原子、

C<sub>1-6</sub> アルキル基

(このアルキル基は、水酸基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、またはアミノ基(このアミノ基は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、アシル基、スルホニル基で置換されていてもよい)、または

フェニル基

を表す)、または

(13) 酸素原子、窒素原子、または硫黄原子を一個以上含んでなる飽和または不飽和の5-7員複素環(この複素環は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、フェニル C<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されていてもよく、また他の環と縮合した二環性であってもよい)

で置換されていてもよい) ;

(m) フェノキシ基

(このフェノキシ基は、水酸基、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい) ;

(n) C<sub>2-12</sub> アルケニルオキシ基

(このアルケニルオキシ基は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、またはフェニル基で置換されていてもよい) ;

(o) C<sub>1-12</sub> アルキルチオ基

(このアルキルチオ基は、水酸基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{2-4}$  アルケニル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはベンジル基で置換されていてもよい) ;

(p) 基 -  $C = N - OR^{26}$

(ここで、 $R^{26}$  は、

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基、

フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基、または

フェニル基

を表す) ;

(q) 基 -  $(CH_2)_m OR^{17}$

(ここで、

$m$  は 1 ~ 4 の整数を表わし、

$R^{17}$  は

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基はハロゲン原子、水酸基、

$C_{3-7}$  シクロアルキル基で置換されていてもよい)、

フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(このフェニルアルキル基のベンゼン環上の  
一以上の水素原子は、水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換され

てもよい)、

フェニル基、または、

$C_{1-4}$  アシル基

を表わす) ;

(r) 基 -  $(CH_2)_k - COR^{18}$

(ここで、

k は 0 ~ 4 の整数を表わし、

$R^{18}$  は、

水素原子、

$C_{1-12}$  アルキル基

(このアルキル基は、水酸基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、または

フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されてもよい)

を表す) ;

(s) 基 -  $(CH_2)_j - COOR^{19}$

(ここで、

j は 0 ~ 4 の整数を表わし、

$R^{19}$  は、

水素原子、

$C_{1-12}$  アルキル基



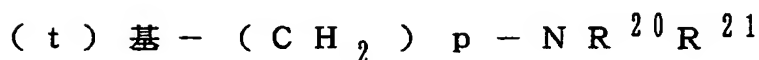
(このアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、

#### ベンジル基

(このベンジル基のベンゼン環上の水素原子は、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{2-4}$  アルケニル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、または

#### カルボキシル基の保護基

を表す) ;



(ここで、

$p$  は 0 ~ 4 の整数を表わし、

$R^{20}$  および  $R^{21}$  は 同一または異なってもよく、

(1) 水素原子、

(2)  $C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、水酸基、アミノ基 (このアミノ基は  $C_{1-4}$  アルキル基、アシル基、またはスルホニル基で置換されていてもよい)、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ基で置換されていてもよい)、

(3) フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(この基のベンゼン環上の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい)、

(4) 基 -  $CO R^{27}$

(ここで、 $R^{27}$ は、

水素原子、

$C_{1-4}$  アルキル基

(このアルキル基は、水酸基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい)、または

$C_{3-7}$  シクロアルキル基

(このシクロアルキル基は、水酸基、またはカルボキシル基で置換されていてもよい)、

を表す)、または

(5) 基 -  $SO_2 R^{28}$

(ここで、 $R^{28}$ は、

$C_{1-4}$  アルキル基、

フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、 $C_{1-4}$  アルコキシ基、ま

たはカルボキシル基で置換されていて  
もよい)、または

アミノ基

(このアミノ基は、 $C_{1-4}$  アルキル基、  
アシル基、またはスルホニル基で置換  
されていてよい)

を表す)

を表すか、もしくは

(6)  $R^{20}$ と $R^{21}$ とがそれが結合している窒素  
原子と一緒に形成する飽和または不飽和  
の5～7員複素(この複素環は、酸素原子、窒  
素原子、硫黄原子をさらに1個以上含んでい  
てもよく、また $C_{1-4}$  アルキル基、カルボニル基  
で置換されていてよく、また他の環と縮合し  
た二環性であってもよい)

を表す) ;

(u) 基 -  $(CH_2)_q - CONR^{22}R^{23}$

(ここで、

$q$  は0～4の整数を表わし、

$R^{22}$ および $R^{23}$ は同一または異なっているてもよく、  
水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、 $C_{3-7}$  シクロアルキ  
ル基で置換されていてよい)、

C<sub>3-7</sub> シクロアルキル基、

フェニル基

(このフェニル基は、水酸基、C<sub>1-4</sub> アルキル基、C<sub>1-4</sub> アルコキシ基で置換されていてもよい)、

スルホニル基を表わすか、または、

R<sup>22</sup>とR<sup>23</sup>とは、それが結合している窒素原子と一緒に形成する飽和または不飽和の5～7員複素環(この複素環は、酸素原子、窒素原子、または硫黄原子をさらに1個以上含んでいてもよく、またC<sub>1-4</sub> アルキル基で置換されていてもよい)

を表す) ;

(v) 基 - NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>

(ここで、R<sup>29</sup>およびR<sup>30</sup>は同一または異なっているてもよく、

(1) 水素原子、

(2) C<sub>1-6</sub> アルキル基

(このアルキル基は、

ハロゲン原子、

水酸基、

C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、

アミノ基

(このアミノ基は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、

アシル基、またはスルホニル基で置換  
されていてもよい)

で置換されていてもよい)、

(3) フェニル  $C_{1-4}$  アルキル基

(この基のベンゼン環上の水素原子は、  
ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シア  
ノ基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$   
アルコキシで置換されていてもよい)、

(4) 基 -  $CO R^{31}$

(ここで、 $R^{31}$ は、

水素原子、

$C_{1-6}$  アルキル基

(このアルキル基は、ハロゲン原子、  
水酸基、 $C_{1-4}$  アルキル基、または  $C_{1-4}$   
アルコキシで置換されていてもよ  
い)、または

フェニル基

(このフェニル基は、ハロゲン原子、  
水酸基、ニトロ基、シアノ基、 $C_{1-4}$   
アルキル基、または  $C_{1-4}$  アルコキシ  
で置換されていてもよい)

を表す)

(5) 基 -  $COOR^{32}$

(ここで、 $R^{32}$ は、

C<sub>1-6</sub> アルキル基、または  
フェニル基

(このフェニル基はハロゲン原子、水  
酸基、ニトロ基、シアノ基、C<sub>1-4</sub> ア  
ルキル基、または C<sub>1-4</sub> アルコキシで  
置換されていてもよい)

を表す)、

(6) 基 - C O N R<sup>34</sup> R<sup>35</sup>

(ここで、R<sup>34</sup> および R<sup>35</sup> は同一または異な  
っていてもよく、

水素原子、

C<sub>1-6</sub> アルキル基

(このアルキル基は、C<sub>1-4</sub> アルキル  
基、またはアミノ基(このアミノ基は、  
C<sub>1-4</sub> アルキル基、アシル基、または  
スルホニル基で置換されていてもよい)  
で置換されていてもよい)、または

フェニル基

を表す)、または

(7) 基 S O<sub>2</sub> R<sup>36</sup>

(ここで R<sup>36</sup> は、C<sub>1-6</sub> アルキル基、フェニ  
ル基(このフェニル基は、C<sub>1-4</sub> アルキル基、  
C<sub>1-4</sub> アルコキシ基、またはハロゲン原子で  
置換されていてもよい)、または α-または

$\beta$ -ナフチル基を表す)

を表す) ]

2. Zがカルボニル基であり、Rが水素原子であり、かつ $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子、または(h)  $C_{1-12}$ アルキル基である、請求項1記載の化合物。

3. Zがカルボニル基であり、R、および $R^1$ が水素原子であり、かつ $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子、または(l)  $C_{1-12}$ アルコキシ基である、請求項1記載の化合物。

4. Zがカルボニル基であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ および $R^4$ が水素原子、または(h)  $C_{1-12}$ アルキル基である、請求項1記載の化合物。

5. Zがカルボニル基であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ 、および $R^4$ が水素原子、または(k)  $C_{2-12}$ アルケニル基である、請求項1記載の化合物。

6. Zがカルボニル基であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ 、および $R^4$ が水素原子または(l)  $C_{1-12}$ アルコキシ基である、請求項1記載の化合物。

7. Zがカルボニル基であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ が

(h)  $C_{1-12}$ アルキル基である、請求項1記載の化合物。

8. Zがカルボニル基であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ が

(k)  $C_{2-12}$ アルケニル基である、請求項1記載の化合物。

9. Zがカルボニル基であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^3$ が(1)

$C_{1-12}$ アルコキシ基である、請求項1記載の化合物。

10. Zがカルボニル基であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^4$ が

(k)  $C_{2-12}$ アルケニル基である、請求項1記載の化合物。

11. Zがカルボニル基であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、および $R^5$ が水素原子であり、 $R^4$ が

(1)  $C_{1-12}$ アルコキシ基である、請求項1記載の化合物。

12. Zがカルボニル基であり、R、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ が水素であり、 $R^3$ 、 $R^4$ が(r)基

— $(OH_2)_k$ — $CO R^{18}$ 、(t)基— $(CH_2)_p$ — $NR^{20}R^{21}$ 、(u)基— $(CH_2)_q$ — $CONR^{22}R^{23}$ 、  
(v)基— $NR^{29}R^{30}$ である請求項1記載の化合物。

13. Zが基— $CR^6R^7$ —であり、R、および $R^1$ が水素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が水素原子、(h)  $C_{1-12}$ アルキル基、(k)  $C_{2-12}$ ア



ルケニル基、または (1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基である、請求項 1 記載の化合物。

14.  $R^6$  および  $R^7$  の一方が水素原子であり、他方が (h)  $C_{1-12}$  アルキル基、または (1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基である、請求項 13 記載の化合物。

15. Z が基  $-(C=N-OR^8)-$  (ここで、 $R^8$  が水素原子、または  $C_{1-12}$  アルキル基である) であり、 $R$ 、および  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素原子、(h)  $C_{1-12}$  アルキル基、(k)  $C_{2-12}$  アルケニル基、または (1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基である、請求項 1 記載の化合物。

16. Z が基  $S-(O)_n$  であり、 $R$ 、および  $R^1$  が水素原子であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  が水素原子、(h)  $C_{1-12}$  アルキル基、または (1)  $C_{1-12}$  アルコキシ基である、請求項 1 記載の化合物。

17. 7-メチル-4-(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-エチル-4-(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-メトキシ-4-(5H), 10-ジオキソ-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-c][1]ベンゾアゼピン、

7-エトキシ-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

8-メチル-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

8-メトキシ-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

8-エトキシ-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-シアノメトキシ-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-メトキシカルボニルメトキシ-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

8-メトキシカルボニルメトキシ-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7-(4-メトキシベンゾイルメトキシ)-4 (5 H), 10-ジオキソ-1 H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-c] [1] ベンゾアゼピン、

7 - アセトニルオキシ - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ]  
ベンゾアゼピン、

7 - ( 2 - メトキシカルボニル - ( E ) - エテニル )  
- 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト  
リアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン、 7 -  
( 2 - メトキシカルボニルエチル ) - 4 ( 5 H ) , 10  
- ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 -  
c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン、

7 - ( 2 - カルボキシ - ( E ) - エテニル ) - 4 ( 5  
H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ  
[ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン、

7 - ( 2 - シアノ - ( E ) - エテニル ) - 4 ( 5 H ) ,  
10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 ,  
5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン、

7 - ( 3 - オキソ - ( E ) - プテニル ) - 4 ( 5 H ) ,  
10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 ,  
5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン、

7 , 8 - ジメチル - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1  
H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベン  
ゾアゼピン、

7 , 8 - ジメトキシ - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ -  
1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベ  
ンゾアゼピン、

7 - メチル - 8 - メトキシ - 4 (5 H) , 10 - ジオ  
キソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ]

[ 1 ] ベンゾアゼピン、

7 - ( 2 - メトキシカルボニル - 2 - メチル - ( E )  
- エテニル ) - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 ,  
2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピ  
ン

7 - ( 2 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) - ( E ) - エ  
テニル ) - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 ,  
3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

7 - ( 2 - ( N - ベンジルカルバモイル ) - ( E ) - エ  
テニル ) - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 ,  
3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 7 - ( 2 - ( N - ( 2  
- ピリジル ) メチルカルバモイル ) - ( E ) - エテニル )  
- 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ]  
ベンゾアゼピン

7 - ( N - ( 4 - ( 4 - メチル - 1 - ピペラジニル )  
メチルベンジルカルバモイル ) - ( E ) - エテニル ) -  
4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリ  
アゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 7 - ( 2 - ( N - ( 1  
H - テトラゾール - 5 - イル ) カルバモイル ) - ( E )  
- エテニル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5

- c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

7 - ( ヒドロキシイミノ ) メチル - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

7 - ( メトキシイミノ ) メチル - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

7 - ( ベンジルオキシイミノ ) メチル - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

7 - ( N - アセチル - N - プロピルアミノメチル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

7 - ( N - ( 3 - カルボキシプロパノイル ) - N - プロピルアミノメチル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

7 - ( N - ベンジルアミノメチル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

7 - ( 2 - ( N , N - ジメチルアミノ ) エチルアミノメチル ) - 4 ( 5 H ) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [ 4 , 5 - c ] [ 1 ] ベンゾアゼピン

7 - ( N - ( 4 - カルボキシブチル ) アミノメチル )

－ 4 (5 H) , 10－ジオキソ－1 H－1, 2, 3－トリ  
アゾロ [4, 5－c] [1] ベンゾアゼピン

7－(N－アセチルアミノメチル)－4 (5 H) ,  
10－ジオキソ－1 H－1, 2, 3－トリアゾロ [4,  
5－c] [1] ベンゾアゼピン

7－(N－メタンスルホニルアミノメチル)－4 (5  
H) , 10－ジオキソ－1 H－1, 2, 3－トリアゾロ  
[4, 5－c] [1] ベンゾアゼピン

7－(N－ベンゼンスルホニルアミノメチル)－4  
(5 H) , 10－ジオキソ－1 H－1, 2, 3－トリア  
ゾロ [4, 5－c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5 H) , 10－ジオキソ－7－(3－フェノキシ  
プロポキシ)－1 H－1, 2, 3－トリアゾロ [4, 5  
－c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5 H) , 10－ジオキソ－7－(3－フェニルブ  
ロポキシ)－1 H－1, 2, 3－トリアゾロ [4, 5－  
c] [1] ベンゾアゼピン

4 (5 H) , 10－ジオキソ－7－(2－オキソ－4  
－フェニルブトキシ)－1 H－1, 2, 3－トリアゾロ  
[4, 5－c] [1] ベンゾアゼピン

7－(2－ヒドロキシ－4－フェニルブトキシ)－4  
(5 H) , 10－ジオキソ－1 H－1, 2, 3－トリア  
ゾロ [4, 5－c] [1] ベンゾアゼピン

7－(3－(4－ベンジル－1－ピペラジニル)プロ

ポキシ) - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5, - c] [1] ベンゾアゼピン  
4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (3 - (1 - ピペ  
リジニル) プロポキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾ  
ロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - (3 - (N, N - ジメチルアミノ) プロポキシ)  
- 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - ト  
リアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン

8 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 (5 H), 10 -  
ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c]  
[1] ベンゾアゼピン

8 - (2 - メトキシフェナシルオキシ) - 4 (5 H),  
10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン

7 - ホルミル - 5 - ヒドロキシ - 4 (5 H), 10 -  
ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c]  
[1] ベンゾアゼピン

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - ト  
リアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

6 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1,  
2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピ  
ン、

7 - メチル - 4 (5 H), 10 - ジオキソ - 1 H - 1,  
2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - c] [1] ベンゾアゼピ

ン、

8 - メチル - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 ,  
2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - c] [1] ベンゾアゼピ  
ン、

9 - メチル - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 ,  
2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - c] [1] ベンゾアゼピ  
ン、

10 (9 H) - オキソ - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ  
ロ [4 , 5 - b] [1 , 5] ベンゾチアゼピン、

10 (9 H) - オキソ - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ  
ロ [4 , 5 - b] [1 , 5] ベンゾチアゼピン 4 - オ  
キシド、

10 (9 H) - オキソ - 3 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾ  
ロ [4 , 5 - b] [1 , 5] ベンゾチアゼピン 4 , 4  
- ジオキシド、

7 - (N - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) アミノ  
メチル) - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 ,  
2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - c] [1] ベンゾアゼピ  
ン、

7 - (N - (4 - クロロベンゼンスルホニル) アミノ  
メチル) - 4 (5 H) , 10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 ,  
3 - トリアゾロ [4 , 5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

7 - (2 - メトキシフェナシルオキシ) - 4 (5 H) ,  
10 - ジオキソ - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 ,



5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

7 - (4 - クロロフェナシルオキシ) - 4 (5 H),  
10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,

5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

4 (5 H), 10 - ジオキソ - 7 - (2 - フェノキシ  
エトキシ) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 -  
c] [1] ベンゾアゼピン、

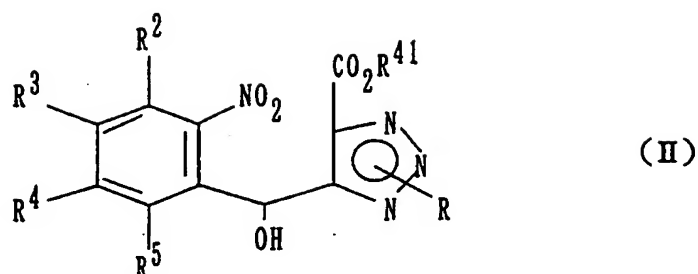
8 - (4 - メトキシフェナシルオキシ) - 4 (5 H),  
10 - ジオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

7 - (4 - メチルベンゾイル) アミノ - 4 (5 H),  
10 - シオキソ - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4,  
5 - c] [1] ベンゾアゼピン、

およびそれらの薬理学的に許容される塩より選ばれる化合物。

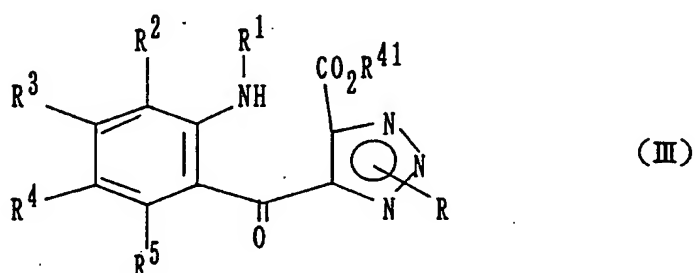
18. 請求項 1 ~ 17 のいずれか一項記載の化合物または薬理学的に許容されるその塩を有効成分として含有してなる、アレルギー疾患の治療または予防用医薬組成物。

19. 下記の一般式 (II) で表わされる化合物またはそれらの塩。



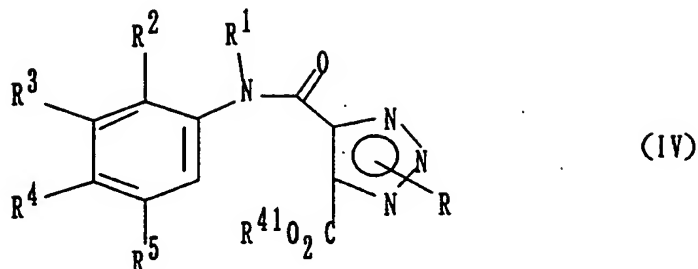
(上記式中、 $R$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ は先に一般式(I)について定義したものと同一意味を表わし、また $R^{41}$ は、水素原子、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、またはカルボキシ基の保護基を表わす)

20. 下記の一般式(III)で表わされる化合物またはそれらの塩。



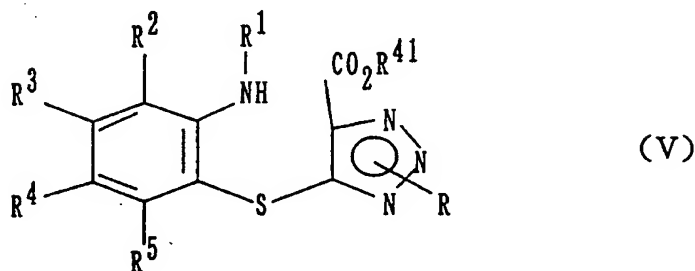
(上記式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は先に一般式(I)で定義したものと同一意味を表わし、また、 $R^{41}$ は先に一般式(II)で定義したものと同一意味を表わす)

21. 下記の一般式 (IV) で表わされる化合物またはそれらの塩。



(上記式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は先に一般式 (I) で定義したものと同一意味を表わし、また、R<sup>41</sup> は先に一般式 (II) で定義したものと同一意味を表わす)

22. 下記の一般式 (V) で表わされる化合物またはそれらの塩。



(上記式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は先に一般式 (I) で定義したものと同一意味を表わし、また、R<sup>41</sup> は先に一般式 (II) で定義したものと同一意味を表わす)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP94/02282

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, 513/04, 249/04, A61K31/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, 513/04, 249/04, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 63-10784 (Kyowa Hakko Co., Ltd.), January 18, 1988 (18. 01. 88), (Family: none)	1-22
A	JP, A, 3-294277 (Hokuriku Pharmaceutical Co., Ltd.), December 25, 1991 (25. 12. 91), &EP, A, 451772	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
February 6, 1995 (06. 02. 95)

Date of mailing of the international search report  
February 28, 1995 (28. 02. 95)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, 513/04, 249/04,  
A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> C07D487/04, 513/04, 249/04,  
A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 63-10784 (協和酸酵工業株式会社), 18. 1月. 1988 (18. 01. 88) (ファミリーなし)	1-22
A	JP, A, 3-294277 (北陸製薬株式会社), 25. 12月. 1991 (25. 12. 91) & EP, A, 451772	1-22

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.02.95

国際調査報告の発送日

28.02.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

佐野 整 博

4 C

7 0 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線

3452